

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1969

N° 138

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Jean-Pierre BELLEVILLE

né le 2 octobre 1940 à Dôle (Jura)

A propos de deux cas de Protoporphyrrie
Erythropoiétique.

Revue analytique des observations rapportées.

Président: M. A. BASSET, Professeur

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1969

N° 138

T H E S E

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Jean-Pierre BELLEVILLE

né le 2 octobre 1940 à Dôle (Jura)

**A propos de deux cas de Protoporphyrrie
Erythropoiétique.**

Revue analytique des observations rapportées.

Président: M. A. BASSET, Professeur

21-1

THREE



F A C U L T E D E M E D E E C I N E D E S T R A S B O U R G

Doyen

MM. ISCH François

Doyens honoraires

CALLOT Jacques

FONTAINE René

CLAVERT Jean

VINCENDON Guy

Assesseur

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.

ARON Claude

BASSET André

BRONNER Albert

BUCK Paul

CALLOT Jacques

CHAMBRON Jacques

CHAUMONT André

CALVERT Jean

FORSTER Emile

GANDAR Robert

GREINER Georges

GROS Charles

JUNG Adolphe

KAMMERER Théophile

KLEIN Marc

KORITKE Jean-Georges

LAVILLAUREIX Jean

LE GAL Yvon

MANDEL Paul

MANTZ Jean-Marie

MARX Charles

MAYER Georges

METZ Bernard

METZGER Henri

MINCK Raymond

MULLER Pierre

OUDET Pierre

ROHMER Francis

SACREZ Robert

SCHNEEGANS Eernest

SCHWARTZ Jean

SEROR Joseph

STAHL Jules

STEPHAN Frédéric

VEDRINE

WAITZ Robert

WARTER Julien

Histologie

Clinique Dermatologique

Clinique Ophtalmologique

Chirurgie Infantile

Parasitologie et médecine Tropicale

Physique Biologique

Médecine légale et Sociale

Embryologie et Morphologie expérimentale

Clinique Chirurgicale A

Clinique Gynécologique et Obstétricale 1

Clinique Oto-Rhino-Laryngologique

Electro-Radiologie

Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique Chirurgicale

Clinique Psychiatrique

Biologie Médicale

Anatomie Normale

Hygiène

Anatomie Pathologique

Chimie Biologique

Clinique Médicale A (Pavillon Pasteur)

Physiologie

Hydrologie

Physiologie Appliquée

Thérapeutique

Chaire de Bactériologie, Virologie et Immunologie Générale

Clinique de Gynécologie-Obstétrique 2

Pneumo-Phtisiologie

Clinique Neurologique

Pédiatrie et Puériculture 1

Pédiatrie et Puériculture 2

Pharmacologie et Médecine expérimentale

Clinique Chirurgicale B

Clinique Médicale B

Pathologie Générale et expérimentale

Stomatologie

Clinique Médicale A

Clinique Médicale A



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553609_0008

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.

KARLI Pierre	Biologie Médicale
MARESCAUX Jean	Histologie
WARTER Pierre	Clinique Chirurgicale A (Service de Radiologie)
WINCKLER Georges	Anatomie (en détachement)
WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

PROFESSEUR ASSOCIE

M. PHILIPPIDES	Demètre	Clinique Neurologique
----------------	---------	-----------------------

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
BOCKEL René	Clinique Médicale B
BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
DORNER Marc	Clinique Médicale B
ISCH François	Clinique Neurologique
ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
JAHN Henri	Clinique Médicale B
KIENY René	Clinique Chirurgicale A
KIRN André	Bactériologie
MARCOUX François	Médecine Légale
SIBILLY Abel	Clinique Chirurgicale A

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale A
APROSIO Norbert	Anatomie
ASCH Léopold	Clinique Médicale A
BLOCH Roger	Pharmacologie
BLOCH Pierre	Electro(Radiologie
BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
CHAMPY Maxime	Stomatologie
EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
FINCKLER Louis	Clinique Médicale B
GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département D'Anesthésiologie
GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
HERAN Jacques	Pathologie expérimentale
HOLLENDER Louis	Clinique Chirurgicale B
JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
KEILING Roger	Electro-Radiologie
KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique 2
KEMPF François	Electro-Radiologie(Clin.Médicale A)
KEMPF Yvan	Pathologie Chirurgicale(Centre de Traumatologie)
KREMER Michel	Parasitologie
LANG Gabriel	Hôpital Orthopédique Stéphanie
LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture 1
MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique
MAURER Charles	Clinique Médicale B
Mme MAYER Simone	Hématologie
MEHL Jacques	Médecine Légale

MULLER Jean-Nicolas	Clinique Chirurgicale A
PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
ROEGEL Emile	Pneumo-Phtisiologie
ROHmer Albert	Pédiatrie et Puériculture 2
SACREZ André	Clinique Médicale A
Mme SAITO(FITZENKAM Alice	Clinique Médicale A
SCHAFF Georges	Physiologie
SCHWINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
SINGER Léonard	Clinique Psychiatrique
VERGNES René	Physique Biologique
VINCENDON Guy	Chimie Biologique
VOEGTLIN Raymond	Clinique Médicale A
WACKENHEIM Auguste	Electro-Radiologie (Clin.Neurologique)
WALTER Jean-Pierre	Electro-Radiologie
WEILL Jean-Pierre	Clinique Médicale A
WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture 1

A G R E G E S

MM. FRANK Robert	Stomatologie
KLOTZ Gilbert	O.R.L.

CHARGES DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFERENCES

MM. BIDET - BUCHHEIT - KURTZ - REVILLE - RUCH.

AGREGES LIBRES

MM. BEYER Paul - KUHLMANN Daniel - KUNTZMANN Jean.

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le Professeur Jean VEDRINE.

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON Max	MM. ROEDERER Jean
BENOIT Jacques	ROHMER Paul
BURGER Paul	SCHMID Frédéric
FONTAINE René	THIODET Jean
KAYSER Charles	VINTEMBERGER Pierre
NORDMANN Jean	WEISS Alfred

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants, l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A MES PARENTS

A MES AMIS.

A MONSIEUR A.BASSET

PROFESSEUR DE CLINIQUE DERMATOLOGIQUE

Il a inspiré le sujet de notre mémoire,
et nous a fait le grand honneur de présider
notre Jury.

Qu'il veuille bien trouver, dans nos remerciements,
l'hommage de notre déférente gratitude.

A MONSIEUR R.WAITZ

PROFESSEUR D'HEMATOLOGIE

Il nous a fait l'honneur de participer à notre
Jury de thèse.

Qu'il soit assuré de notre profonde et respectueuse
reconnaissance.

A MONSIEUR J.MALEVILLE

PROFESSEUR AGREGÉ DE CLINIQUE DERMATOLOGIQUE

Nous le remercions vivement de sa bienveillante
sollicitude et nous lui exprimons notre profonde
gratitude.

A MONSIEUR J.M. LEVY

PROFESSEUR AGREGÉ DE PEDIATRIE

Il a bien voulu faire partie de notre Jury de
thèse, nous le remercions chaleureusement.

A MONSIEUR H.BERGOEND

Tout au long de la rédaction de ce travail,
il nous a prodigué ses conseils et manifesté
un vif intérêt. Nous le remercions de son
aide et lui témoignons toute notre reconnaissance.

A MONSIEUR P.LAUGIER

PROFESSEUR DE CLINIQUE DERMATOLOGIQUE

Il fut notre premier maître dans les hôpitaux.
Nous ne saurions oublier la valeur de son
enseignement. Qu'il veuille trouver ici le
modeste hommage de notre respectueuse admiration.

A MONSIEUR J.WILHELM

CHIRURGIEN DE L'HOPITAL BON SECOURS A METZ

Auprès de lui nous avons toujours rencontré
une grande et généreuse compréhension. Nous lui
exprimons toute notre gratitude.

A PROPOS DE DEUX CAS DE PROTOPORPHYRIE ERYTHROPOIETIQUE

Revue analytique des observations rapportées

"Les idées fausses ne sont d'ailleurs pas toutes mauvaises. Il en est d'utiles. Non, voyez-vous, le vrai péril, on ne le répétera jamais assez, est dans la confusion du langage".

Marcel AYMÉ

Le confort intellectuel - Ed. Flammarion

S O M M A I R E

	<u>Pages</u>
I - INTRODUCTION	1
II - ETUDE BIOCHIMIQUE DES PORPHYRINES	3
A - La biosynthèse des porphyrines	3
1) Les différentes étapes de la biosynthèse	3
2) Les mécanismes régulateurs	8
3) Les anomalies de la biosynthèse	10
B - Les porphyrines et leurs précurseurs	11
1) L'acide delta-amino-lévulinique	11
2) Le porphobilinogène	11
3) L'uroporphyrine	12
4) La coproporphyrine	12
5) La protoporphyrine	12
C - Les propriétés générales des porphyrines	13
1) Les méthodes d'extraction	13
2) L'identification et le dosage	13
III - LES PORPHYRIES	15
A - Classification des porphyries	15
B - Les différents types de porphyries	16
IV - DEUX CAS FAMILIAUX DE PROTOPORPHYRIE ERYTHROPOIETIQUE ..	20
A - Première observation : Madame S... ..	20
B - Seconde observation : Monsieur D... ..	25
C - Etude génétique	28
V - ETUDE ANALYTIQUE DE LA PROTOPORPHYRIE ERYTHROPOIETIQUE..	30
A - Etude historique et bibliographique	30
B - Tableau type de l'affection	35
1) Caractères étiologiques	35
2) Phase aiguë	38
a) Manifestations dermatologiques	38
. Type pseudo-urticarien	39
. Type hydroa aestivalis	40
. Formes mixtes	41

b) Signes associés	41
3) Lésions chroniques	43
C - Examens paracliniques	46
1) Test de fluorescence	46
2) Examens biochimiques	47
3) Examens hématologiques	50
4) Test d'irradiation	50
5) Photohémolyse in vitro	50
6) Examens histologiques	51
D - Diagnostic	54
1) Diagnostic positif	54
2) Diagnostic différentiel	54
E - Génétique	56
F - Traitement	58
VI - DISCUSSION	60
VII - CONCLUSION	63
BIBLIOGRAPHIE	I à IX

I - INTRODUCTION

La protoporphyririe érythropoïétique, maladie héréditaire à expression clinique essentiellement dermatologique, a été récemment individualisée et classée dans le chapitre des porphyries. Ces affections, dues à des troubles du métabolisme des composés pyrroliques, constituent un groupe nosologique à la fois dense et hétérogène. Aussi, depuis leur mise en évidence, il y a plus d'un demi-siècle, elles ont été l'objet de classifications souvent remaniées.

Les progrès des connaissances biochimiques, la comparaison d'un nombre croissant de cas cliniques publiés et les résultats d'études expérimentales, ont permis de déterminer un certain nombre de critères nécessaires à l'établissement de leur diagnostic en général, et de préciser, pour chaque type de porphyrie, les particularités étiologiques, cliniques et biochimiques.

Il semblait que l'élaboration de ce chapitre de la pathologie était suffisamment argumentée, lorsque récemment l'individualisation d'une nouvelle entité clinique "la protoporphyririe érythropoïétique" vint non seulement modifier la dernière classification, mais encore bouleverser, par certaines singularités biochimiques, les données établies.

La protoporphyririe érythropoïétique, que nous nous proposons d'étudier dans ce mémoire, associée à des manifestations cutanées d'intolérance à la lumière, un syndrome biochimique constitué par une augmentation

des concentrations en protoporphyrine et en coproporphyrine dans le sang et les selles, tandis que la porphyrinurie est normale. Ce dernier fait oppose la maladie aux porphyries préalablement identifiées, qui, toutes, se traduisent par une augmentation de l'élimination urinaire des porphyrines. Cet élément de diagnostic considéré jusqu'alors comme un signe pathognomonique, explique pourquoi la protoporphyririe érythropoïétique a été si longtemps ignorée.

Nous nous proposons de faire la synthèse des données acquises concernant cette affection ; le nombre d'observations publiées à ce propos est encore restreint (134 cas à notre connaissance, dont 7 cas en France). Ceci n'est pas dû à la rareté de la maladie, mais plutôt à sa récente individualisation. Il semble probable qu'elle ait été décrite maintes fois sous des termes variés.

II - ETUDE BIOCHIMIQUE DES PORPHYRINES

A - BIOSYNTHESE DES PORPHYRINES

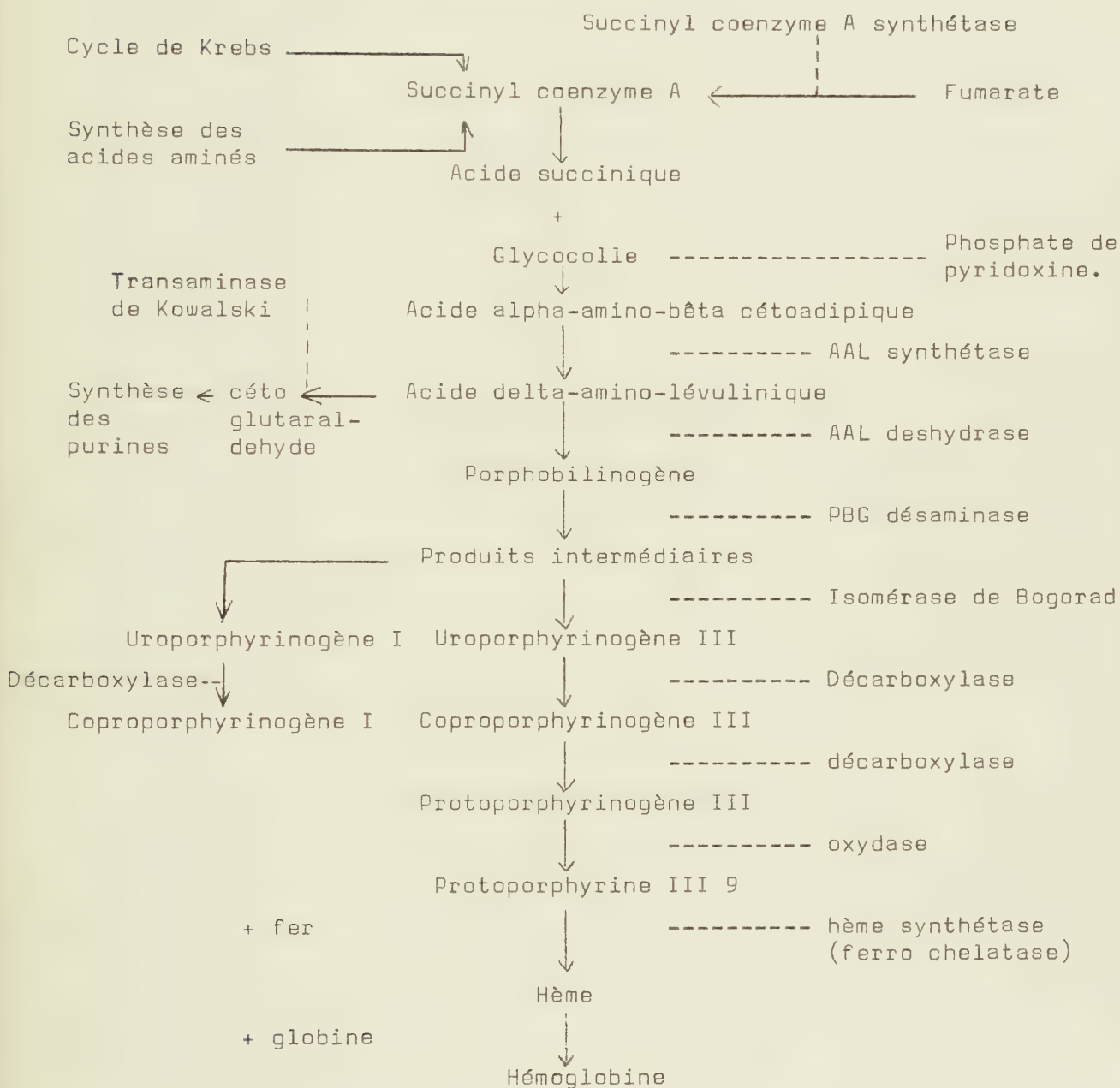
Les porphyrines sont des composés tétrapyrroliques qui constituent le squelette de nombreux pigments tels l'hémoglobine, les cytochromes, les enzymes héminiques (catalases et peroxydases), les cruorines et les chlorophylles. Leur biosynthèse, bien que complexe, s'effectue très rapidement, dans les milieux biologiques en quelques minutes (GAJDOS 24). L'étude du métabolisme des porphyrines a fait d'énormes progrès depuis l'emploi des isotopes radio-actifs (GRAY et coll. 32), et la mise au point de méthodes fines d'isolement et de dosage (BEARD 3 ; GRINSTEIN et WATSON 34 ; GRINSTEIN et WINTROBE 35 ; RIMINGTON et CRIPPS 88 ; WRANNE 104). Le mécanisme de la biosynthèse est identique chez tous les êtres vivants (GAJDOS 24), ce qui a permis de l'envisager chez les animaux (FISCHER et KOGL, DERRIEN et SCHULLER dans WALDENSTROM 101), chez les végétaux ou chez certains micro-organismes, comme le chlorella (GRANICK 30) et le rhodopseudomonas sphéroïdes.

1 - Les différentes étapes de la biosynthèse

Synthèse de l'acide delta-amino-lévulinique.

C'est la première réaction du métabolisme des porphyrines. Elle s'effectue à partir de deux acides aminés : le glycocolle qui se trouve en quantité importante dans de nombreux tissus et en particulier dans le

BIOSYNTHESE DES PORPHYRINES



foie, et l'acide succinique qui provient soit du métabolisme des amino-acides, soit du cycle tricarboxylique de Krebs (GRANICK et URATA 31, SHEMIN et WITTENBERG 91).

Ces deux précurseurs subissent au niveau des mitochondries une activation par le coenzyme A en ce qui concerne l'acide succinique, et par le phosphate de pyridoxal dans le cas du glycolle ; puis ils se combinent en un corps instable, l'acide alpha-amino-bêta-cétoadipique, qui, par décarboxylation rapide, se transforme en acide delta-amino-lévulinique.

Cette réaction serait catalysée par un seul enzyme : l'acide delta-amino-lévulinique-synthétase qui est liée aux mitochondries et dont le maximum d'action se situe à un pH compris entre 6 et 8. L'action de cet enzyme est inhibée par l'iodacétamide et le p-chloromercuribenzoate qui bloquent ses fonctions sulfhydryles. Bien que cette synthétase ne renferme pas de métal, les ions ferreux auraient un rôle activateur dans certaines conditions. Il s'agirait, selon GRANICK (PERROT 74), d'un enzyme limitatif dont la formation serait déterminée par un répresseur chromosomique spécifique, dont le corépresseur serait l'hème.

Il faut également signaler le rôle de la succinyl-coenzyme A-synthétase, mise en évidence chez la souris par LABBE (57). Cet enzyme catalyserait la réduction du fumarate en succinate indépendamment du cycle de Krebs, et son action dépendrait d'un système d'oxydo-réduction constitué en partie par NAD^+ (nicotinamide-adénine-dinucléotide réduit). D'autres cofacteurs, comme la thiamine et l'acide nicotinique interviendraient (PERROT 74).

L'acide delta-amino-lévulinique.

Ce métabolite intermédiaire de la synthèse des porphyrines, peut participer au métabolisme des purines en se transformant, dans un

premier temps, en cétooglutaraldehyde, sous l'influence d'une transaminase à action réversible. En présence d'acide pyruvique, cet enzyme pourrait, selon KOWALSKI (PERROT 74), orienter l'acide delta-amino-lévulinique, tantôt vers la synthèse des porphyrines, tantôt vers celle des purines.

Synthèse du porphobilinogène.

La condensation de deux molécules d'acide delta-amino-lévulinique conduit, après cyclisation, à la formation d'une molécule de porphobilinogène. Cette réaction est sous la dépendance de l'acide delta-amino-lévulinique-deshydrase. Cet enzyme lié à la phase cellulaire aqueuse, possède des fonctions sulfhydryles qui peuvent être activées par le glutathion et la cystéine, et renferme du cuivre, ce qui explique l'effet inhibiteur de l'éthylène-diamine-tétracétate (E.D.T.A.) par chélation du métal. On peut le mettre en évidence dans les érythroblastes humains.

Synthèse de l'uroporphyrinogène.

Quatre molécules de porphobilinogène sont nécessaires à la constitution d'une molécule d'uroporphyrinogène dont il existe deux isomères I et III. Seul l'isomère III, prédominant, est concerné dans la synthèse de l'hème.

Dans un premier temps, sous l'action de la porphobilinogène-désaminase, il y a condensation des molécules de porphobilinogène et formation de produits intermédiaires (di- et tripyrrylméthane).

Dans un deuxième temps, si la porphobilinogène-désaminase agit seule, il y a cyclisation et formation d'uroporphyrinogène du type I. Par contre, si l'action de cet enzyme est complétée par celle de l'isomérase qui agit uniquement sur la tripyrrylméthane, il y a, après cyclisation, formation d'uroporphyrinogène du type III. Il faut insister sur le fait qu'il n'y a aucune possibilité de passage entre les formes I et III.



La porphobilinogène-désaminase est thermostable à 55° ; elle ne renferme pas de métal, ne possède pas de groupement sulphydryle ; elle est liée à la phase aqueuse des cellules et a été mise en évidence dans les érythroblastes.

L'isomérase ne renferme pas, non plus, de groupement sulphydryle ; par contre, elle est thermostable à 55°.

Synthèse du coproporphyrinogène.

Cette synthèse s'effectue par une décarboxylation des quatre fonctions acétyles de l'uroporphyrinogène qui sont remplacées par des fonctions méthyles. Cette réaction est progressive ; c'est ainsi que l'on peut mettre en évidence des corps intermédiaires à 7, 6 et 5 carboxyles.

L'enzyme responsable est l'uroporphyrinogène-décarboxylase, dépourvue de fonction sulphydryle ; elle est liée à la phase aqueuse de la cellule ; elle est spécifique, n'agissant qu'au niveau de l'uroporphyrinogène, mais cette action est relative aux formes I et III, avec cependant, un rendement deux fois plus important en ce qui concerne l'isomère III.

Synthèse du protoporphyrinogène.

Il s'agit d'une décarboxylation des groupements propanoïques en radicaux éthyles, suivis d'une oxydation de ces derniers en fonctions vinyles.

Cette réaction ne s'effectue qu'en présence d'oxygène et sous le contrôle de la coproporphyrinogène-décarboxylase située au niveau des mitochondries, active seulement sur le coproporphyrinogène du type III. Cet enzyme ne possède ni groupement sulphydryle, ni ion métallique.

Synthèse de la protoporphyrine.

Le protoporphyrinogène, dont seul le type III existe, est ensuite oxydé en protoporphyrine, sous l'action d'une oxydase.

Synthèse de l'hémoglobine.

L'incorporation du fer à la molécule de protoporphyrine a lieu dans les mitochondries sous l'effet de l'hème-synthétase, dont l'action, liée à des groupements sulfhydryles, s'exerce en anaérobiose. Cet enzyme est activé par le glutathion, la cystéine, l'inosine et l'adénine ; il peut être bloqué par le plomb.

Enfin, il y a fixation d'une protéine : la globine pour donner l'hémoglobine, que nous n'envisageons pas ici.

2 - Les mécanismes régulateurs de la biosynthèse des prophyrines

La protoporphyrine est le terme ultime de la biosynthèse des composés tétrapyrroliques. Les concentrations dans l'organisme des différentes porphyrines et de leurs précurseurs sont relativement constantes à l'état normal. Ce fait laisse supposer qu'il existe un système régulateur dont certains facteurs semblent avoir été mis en évidence.

Une partie des réactions biochimiques a lieu au niveau des mitochondries, tandis que les autres se déroulent dans le cytoplasme. Pour ce faire, les métabolites doivent, au cours de leurs transformations successives, franchir la double membrane des mitochondries à plusieurs reprises dans des sens opposés. SAND et GRANICK (GAJDOS 24-25), ont attribué une fonction régulatrice aux variations de perméabilité de la membrane mitochondriale.

D'autres agents régulateurs agissent au niveau de la synthèse de l'acide delta-amino-lévulinique qui représente l'étape la plus importante et la plus complexe du métabolisme porphyrinique.

Les constituants du cycle de Krebs, responsables de la formation de l'acide delta-amino-lévulinique ne produiraient pas ce dernier avec le même rendement, ce qui constitue un élément régulateur de la synthèse.

En dehors du cycle de Krebs, la succinyl-coenzyme A-synthétase est un autre élément régulateur ; elle agit à un stade antérieur et dépend elle-même d'un système d'oxydoréduction.

Signalons aussi l'intervention de vitamines telles la thiamine et l'amide nicotinique, de l'acide adénosine-5-monophosphorique et de l'inosine.

Dans une étape suivante, la transaminase définie par KOWALSKI peut orienter l'acide delta-amino-lévulinique vers la synthèse des purines (GAJDOS 24-25).

Une régulation par phénomène de "feed-back" (GAJDOS 24-25) a également été mise en évidence chez des micro-organismes. L'acide delta-amino-lévulinique en excès diminuerait l'action de la synthétase correspondante.

Ces quelques éléments que nous venons de rapporter ne forment qu'une partie des systèmes régulateurs, encore mal connus, de la biosynthèse des porphyrines.

3 - Les anomalies de la biosynthèse des porphyrines

- Au niveau de l'acide delta-amino-lévulinique-synthétase.

L'accumulation de porphobilinogène et d'uroporphyrine qui se retrouve dans les urines au cours de la porphyrie intermittente aiguë, est due à une formation accrue de l'acide delta-amino-lévulinique-synthétase dans les mitochondries hépatiques. Ce fait est confirmé par les résultats expérimentaux de GRANICK et URATA (31). Une mutation du gène opérateur qui préside à la formation de la synthétase, diminue la sensibilité de ce gène à l'influence de son répresseur. Ce répresseur maintient normalement à un niveau très faible, l'activité de l'acide delta-amino-lévulinique-synthétase.

Les barbituriques, par combinaison avec l'aporépresseur, exercent une action inhibitrice sur le gène répresseur de la formation de synthétase. Ce fait explique la sensibilité des malades atteints de porphyrie intermittente aiguë, vis-à-vis de cette série chimique (GAJDOS 24).

- Au niveau de la porphobilinogène-désaminase.

Dans la maladie de Günther, on explique la production en excès de l'isomère I de la copro- et de l'uroporphyrine, par une prédominance de l'action de la porphobilinogène-désaminase sur celle de l'isomérase. Il y aurait inhibition d'une répression physiologique relative à la formation de l'enzyme prépondérant. Cette inhibition serait due, selon la conception de MONOD et JACOB, à la mutation du gène répresseur correspondant qui, ainsi n'assume plus ses fonctions de contrôle (GAJDOS 24).

Par ailleurs, l'accumulation d'uroporphyrine très photosensibilisante, explique la réaction cutanée à la lumière ; la présence de cette porphyrine en grande quantité dans les hématies, fragilise ces cellules et en provoque l'hémolyse lors d'une irradiation.

Il existe d'autres troubles biochimiques pour lesquels aucune explication n'a pu être apportée malgré les études enzymatiques et la connaissance de divers mécanismes régulateurs de la porphyrinogenèse.

De même, si les manifestations cutanées ont pu être attribuées à l'action photosensibilisante des porphyrines, il est, par contre, impossible d'établir une relation entre les autres syndromes cliniques (abdominal, neurologique et psychique) et les troubles métaboliques des porphyrines. Ceci est particulièrement évident dans la porphyrie intermittente aiguë ; GAJDOS (25) pense, à ce sujet, que l'affection atteint également des métabolismes autres que celui des porphyrines.

B - LES PORPHYRINES ET LEURS PRECURSEURS

1 - L'acide delta-amino-lévulinique

Cet acide aminé présente des propriétés réductrices qui permettent son identification (solution de Benedict, solution de periodate). Sous l'action de l'acétyl-acétone, il se transforme en dérivé pyrrolique et on peut le reconnaître sous cette forme.

Il est éliminé par voie rénale, à raison de 1 à 2 mg par 24 h. Il est présent dans le plasma (0,1 à 0,2 mcg/ml), selon GAJDOS (24-25).

2 - Le porphobilinogène

Il possède une structure pyrrolique et donne un composé rouge, avec le réactif d'Ehrlich que l'on peut doser par spectrophotométrie à 5550 Å.

Il est éliminé dans les urines où sa concentration moyenne est de 1 mg par litre.

3 - L'uroporphyrine

Elle est constituée par un cycle tétra-pyrrolique (le noyau porphine), sur lequel sont fixés deux types de radicaux, dont quatre sont des groupes acétyles et quatre des groupes propanoïques. Il s'agit donc d'une étioporphyrine.

Elle est éliminée par voie rénale et par voie biliaire. Dans les urines, les quantités d'uroporphyrines du type I sont inférieures à 10 mcg par 24 heures, les doses correspondant au type III sont infimes.

4 - La coproporphyrine

C'est une étioporphyrine qui présente quatre radicaux méthyles et quatre radicaux propanoïques.

Elle est éliminée par voie rénale et par voie biliaire. Les isomères I et III de la coproporphyrine se retrouvent en quantités égales dans les selles (50 à 300 mcg par gramme en poids sec) et dans les urines (50 à 200 mcg par 24 heures). On décèle également la présence de coproporphyrine dans les érythrocytes (10 mcg pour 100 ml d'érythrocytes).

5 - La protoporphyrine

Elle est constituée par le noyau "porphine" sur lequel sont fixés quatre radicaux méthyles, deux radicaux vinyles et deux radicaux propanoïques. Seul le type III existe.

Dans les conditions normales, on rencontre la protoporphyrine à l'état libre au niveau des érythrocytes (60 mcg pour 100 ml) et dans les

selles (40 à 70 mcg par gramme, en poids sec de selles). Notons à ce sujet, que la protoporphyrine s'élimine uniquement par voie biliaire. Cette élimination ne concerne que la protoporphyrine synthétisée en excès, soit $1/5.000^{\circ}$ de la quantité totale, car la quasi-totalité de ce corps participe à la synthèse de l'hémoglobine et son élimination n'a lieu qu'après catabolisme de cette dernière.

C - PROPRIETES GENERALES DES PORPHYRINES

Les porphyrines présentent des caractères particuliers que l'on peut utiliser pour leur recherche et leur dosage dans les milieux biologiques.

- Extraction : C'est par leur solubilité différentielle dans l'eau et les solvants organiques que l'on peut faire une extraction sélective des différentes porphyrines. Elles sont insolubles ou très peu solubles dans l'eau, l'alcool, l'acétone ou l'éther pur. Par contre, leur solubilité dans l'acide chlorhydrique est constante. La protoporphyrine et les coproporphyrines sont solubles dans l'éther renfermant de l'acide acétique. Les coproporphyrines, l'uroporphyrine III et, dans certaines conditions, l'uroporphyrine I, sont solubles dans l'acétate d'éthyle. La concentration en acide chlorhydrique des solutions permet une extraction différentielle. Les esters méthyliques et éthyliques des porphyrines sont solubles dans le chloroforme et l'acide chlorhydrique (PERROT 74).

- Identification et dosage : les diverses porphyrines peuvent être identifiées grâce à leur spectre d'absorption qui varie selon la longueur d'onde. En ultra-violet, la bande d'absorption se situe à $4080 \text{ \AA}^{\circ}$ pour la protoporphyrine, à $4020 \text{ \AA}^{\circ}$ pour la coproporphyrine et à $4055 \text{ \AA}^{\circ}$ pour

l'uroporphyrine, c'est la bande de Soret. Cette technique ne permet pas de différencier les isomères ; par contre, cela est possible par spectroscopie infra-rouge. Cette dernière méthode se trouve limitée par la nécessité d'employer des produits très purs.

Le spectre de fluorescence est une épreuve très sensible, que l'on peut employer pour les porphyrines libres, leurs sels et leurs esters, à $4000 \text{ \AA}$; elle est utilisable pour des concentrations de l'ordre de 10^{-8} M. Cette fluorescence visible à l'oeil nu, persiste au niveau des érythrocytes (Screening-Test), des érythroblastes ou des hépatocytes, traduisant ainsi la présence de porphyrines ; elle est plus nette lorsque le corps examiné se trouve en solution chlorhydrique, et varie suivant le solvant, le pH, la concentration en électrolytes (PERROT 74).

L'étude de certaines propriétés physiques (point de fusion des esters) permet de distinguer non seulement les différentes porphyrines, mais aussi les formes isomères.

III - LES PORPHYRIES

A - CLASSIFICATION DES PORPHYRIES

Les porphyries sont des maladies le plus souvent héréditaires, exceptionnellement acquises ; elles se traduisent par des altérations qualitatives et quantitatives des métabolites formés au cours de la synthèse des porphyrines.

Devant la grande diversité de leurs symptômes, certains auteurs ont proposé de les classer. La première classification établie par GUNTHER en 1922, ne tenait compte que des aspects cliniques. De nombreuses modifications ont été apportées par la suite grâce aux progrès réalisés en biochimie et particulièrement en enzymologie. WATSON, en 1951, distingue les porphyries érythropoïétiques des porphyries hépatiques ; RIMINGTON et GOLDBERG en 1962, puis TSCHUDY en 1965, complètent la classification. Pour notre part, nous nous en tiendrons à celle qu'a proposée GAJDOS en 1967 (24).

- Porphyries érythropoïétiques :

porphyrie érythropoïétique congénitale, ou maladie de Günther,
protoporphyrie érythropoïétique,
coproporphyrie érythropoïétique.

- Porphyries hépatiques :

porphyrie intermittente aiguë,
porphyrie cutanée tardive, dite de l'adulte,

- porphyrie mixte ou variegata,
- coproporphyrie héréditaire.

B - DIFFERENTS TYPES DE PORPHYRIES

I - Les porphyries érythropoïétiques

1° - La porphyrie congénitale, encore appelée maladie de Günther, débute dès l'enfance, se traduisant d'abord par l'émission d'urines rouges, puis par des éruptions cutanées de nature bulleuse, localisées aux régions découvertes. Il s'y ajoute une érythrodontie, une hypertrichose, une splénomégalie avec anémie hémolytique ; il existe parfois des lésions oculaires.

Cette maladie peut soit évoluer vers la chronicité avec des poussées estivales, soit se manifester sous une forme mutilante.

Les examens biochimiques révèlent dans les urines, rouge foncé à l'émission, de grandes quantités d'uroporphyrines, surtout du type I (plusieurs dizaines de mg). Les selles sont riches en uro- et coproporphyrines, de type I essentiellement. Il existe une fluorescence persistante au niveau des érythroblastes, des érythrocytes, des os qui sont teintés de brun, révélant ainsi la présence d'uroporphyrine.

2° - La protoporphyrie érythropoïétique fait l'objet de notre mémoire.

3° - La coproporphyrie érythroïétique, dont une seule observation a été rapportée, se traduit par une photosensibilité à la lumière à type de brûlure ou d'urticaire sur les zones exposées.

Les hématies renferment des teneurs en protoporphyrine faiblement augmentées, les concentrations en coproporphyrines sont considérables (0,390 à 0,460 mg/100 ml), par contre, les urines ne présentent aucune anomalie.

II - Les porphyries hépatiques

1° - La porphyrie intermittente aiguë.

Elle se caractérise par un syndrome abdominal constitué par la triade : douleurs aiguës - vomissements et constipation, qui régresse spontanément en quelques jours ; par un syndrome neurologique variable avec risque de paralysie bulbaire nécessitant une assistance respiratoire ; enfin, par un syndrome psychique.

Les urines sont rouges à l'émission, ou le deviennent à la lumière, car elles renferment du porphobilinogène en quantité importante (jusqu'à 100 mg/24 heures) ; lors des poussées aiguës, on voit apparaître de l'uroporphyrine III (plusieurs mg) dans les urines et les selles.

Les sujets atteints de cette affection sont très sensibles à certains médicaments et en particulier aux barbituriques ; ces derniers sont susceptibles de provoquer des accès ou de révéler des formes latentes.

2° - La porphyrie cutanée tardive, dite de l'adulte.

C'est une affection acquise qui se manifeste par un syndrome cutané de photosensibilisation dont les lésions sont des bulles, des microkystes, des troubles de la pigmentation, de l'hypertrichose, des plaques de sclérodermie. Une hépatomégalie est souvent associée.

Les examens biochimiques révèlent dans les urines des doses élevées de copro- et d'uroporphyrines (2 à 15 mg/24 heures) du type I surtout. Dans les selles, on constate une augmentation des uroporphyrines et surtout des copro- et des protoporphyrines. On note par ailleurs, une atteinte de la fonction hépatique (l'élimination biliaire de la BSP est diminuée et la concentration sérique en transaminases est augmentée). La teneur en fer sérique est augmentée, l'incorporation du fer dans les hématies est abaissée. Il y a souvent un diabète associé.

Cette distinction entre les différents types de porphyries n'est cependant pas toujours aussi nette qu'il apparaît dans cette tentative de classification. C'est ainsi que THIVOLET et coll. (98) ont publié quatre cas de porphyrie cutanée tardive dont le bilan biochimique est typique, tandis que les manifestations cliniques rappellent celles de la porphyrie intermittente aiguë. Un des malades observés présente des épisodes aigus d'agressivité, des tentatives de suicide, du théâtralisme ; deux autres sujets ont des signes cliniques et électriques de comitialité. Chez le quatrième patient, la radiographie du crâne révèle des calcifications dans la région rétrostellaire, analogue à celles que l'on observe dans la maladie d'Urbach-Wiethe. Signalons enfin, que cette porphyrie cutanée dite tardive est apparue prématurément chez l'un de ces malades, à l'âge de 21 ans.

3° - La porphyrie mixte, ou variegata.

Cette maladie se caractérise par une alternance des syndromes cutané, abdominal, neurologique ou psychique.

Au cours des manifestations aiguës, les teneurs en porphobilinogène et en uroporphyrines I et III sont augmentées dans les urines, la concentration en copro- et protoporphyrine augmentée dans les selles.

Lors des périodes de rémission, les valeurs des copro- et protoporphyrine sont fortement augmentées dans les selles, alors que l'élimination urinaire des porphyrines est normale.

4° - La coproporphyrine héréditaire.

Elle est parfois muette sur le plan clinique, ou bien correspond à des signes abdominaux et neurologiques.

La coproporphyrine III est augmentée de façon massive dans les urines et surtout dans les selles. Il s'y associe une forte élimination urinaire de porphobilinogène et d'acide delta-amino-lévulinique.

IV - DEUX CAS FAMILIAUX DE PROTOPORPHYRIE ERYTHROPOÏETIQUE

Dans le Service de Dermatologie des Hospices Civils de Strasbourg, nous avons eu l'occasion, récemment, d'observer une protoporphyrémie érythropoïétique, chez deux malades issus de la même famille.

A - PREMIERE OBSERVATION

Madame S... Brigitte, âgée de 30 ans, originaire du Sud de l'Alsace, consulte en mai 1968 pour une intolérance cutanée à la lumière solaire, dont elle souffre depuis l'âge de 7 ans environ.

Ces troubles se manifestent par des lésions qui apparaissent au niveau des régions exposées : au visage, elles prédominent sur le nez et les pommettes ; elles siègent également sur les avant-bras et les mains, les jambes, les chevilles et la face dorsale des pieds.

Lors de chaque exposition au soleil, la malade ressent, 20 minutes après, des picotements qui s'intensifient et font place, après 2 à 3 heures, à une sensation de brûlure dont la violence entraîne un état d'agitation avec insomnie et parfois même un syndrome dépressif. Ces douleurs s'accompagnent de frissons. Elle ne signale pas de troubles digestifs, ni de modification de la voix. Ces signes subjectifs précèdent de peu l'installation d'un oedème diffus, rouge vif et prurigineux ; la

peau a une teinte violine. Il n'y a pas de bulles, mais quelques excoriations dues au grattage qu'entraîne le prurit.

En l'absence de nouvelles expositions au soleil, ces phénomènes persistent 6 à 7 jours, puis disparaissent sans laisser de séquelles.

Ces réactions cutanées se produisent surtout au printemps et en été, en particulier au bord de la mer et par temps nuageux (un séjour aux îles Baléares a dû être interrompu en 1968). Par contre, la malade ne souffre pas entre octobre et mars ; elle pratique le ski sans problème de santé. Par ailleurs, la malade prétend qu'elle supporte moins bien les troubles actuellement qu'au cours de son enfance ; les douleurs lui paraissent être plus intenses, alors que l'évolution des signes est plus courte, seulement 24 heures parfois. Au cinquième mois de sa première grossesse, la patiente a pu profiter de vacances sans présenter d'intolérance au soleil ; il semble donc que cette grossesse se soit accompagnée d'une rémission de la maladie ; actuellement, enceinte de 2 mois, Madame S... n'a pas constaté de nouvelle amélioration.

A l'examen clinique, le visage présente de nombreuses dépressions punctiformes, lui donnant un aspect finement granité proche de celui de l'atrophodermie vermiculée, ceci prédominant aux pommettes ; en regard de la branche montante du maxillaire inférieur, on trouve des petites papules translucides. La face dorsale des mains et des poignets est le siège d'une hyperkératose discrète. Les ongles des mains, striés longitudinalement, de teinte terne, sont dépourvus de lunule, excepté ceux des deux pouces qui présentent des ébauches de lunule ; il n'y a pas de leuconychie. Les dents présentent des anomalies : les incisives anormalement transparentes, surtout à la périphérie, ont quelques stries verticales plus denses, blanches, particulièrement nettes au niveau de l'incisive supérieure droite.

Test de fluorescence : l'examen microscopique d'un frottis sanguin en lumière ultraviolette, montre une fluorescence des globules rouges de répartition inégale :

- un érythrocyte sur 7 seulement est fluorescent ;
- l'intensité de cette fluorescence varie d'un érythrocyte à l'autre ; elle est plus importante à la périphérie qu'au centre. Cette fluorescence fugace disparaît totalement après 12 à 22 secondes.

Test d'irradiation : l'exposition au soleil pendant 30 minutes, limitée à une main et un avant-bras, nous a permis d'observer les différentes phases de la réaction. L'irradiation des téguments par la lumière de Wood pendant 5 minutes ne fut suivie d'aucune réaction cutanée ; par contre, cette même lumière a révélé une teinte violine dans certaines régions.

Examens biochimiques : la recherche de porphyrine dans l'urine n'a rien montré de pathologique ; ces urines ont d'ailleurs un aspect physique normal. Par contre, on a pu mettre en évidence une nette augmentation de la concentration érythrocytaire en protoporphyrine libre, et, à un degré moindre, en coproporphyrine. Les examens de selles n'ont pu être pratiqués.

	URINES	HEMATIES	SELLES
Porphobilinogène	0,72 mg/24 h.		
Acide delta-amino-lévulinique	2,53 mg/24 h.		non
Uroporphyrine	0		
Coproporphyrine		3,31 mcg/100 ml	recherchés
Protoporphyrine		1341 mcg/100 ml	

L'hémogramme révèle une anémie avec discrète hypochromie, une anisocytose ainsi qu'une hypoplaquettose :

Hématies	:	3.930.000/mm ³	-	Hb 78 %
Leucocytes	:	4.500/mm ³		
Thrombocytes	:	113.600/mm ³		

Par ailleurs, un certain nombre de dosages ont donné les résultats suivants :

Fer sérique : 135 mcg/100 ml

Plombémie : 23 mcg/100 ml

Bilan hépatique : tests de floculation normaux

transaminases normales

Cholestérolémie normale

hyperbilirubinémie discrète : 2,46 et 12,44 mg/litre

Temps de Quick : 80 %

Bilan protéique : signalons seulement une élévation discrète de la concentration en gamma-globulines.

L'examen de la moelle osseuse a montré une hyperactivité médullaire discrète et une fluorescence intense des érythrocytes et des érythroblastes en lumière ultraviolette.

Histologie (Dr GROSSANS) - L'examen histologique d'un élément cutané (A W 383) a montré : l'absence de fluorescence rouge en lumière ultraviolette ;

: l'existence de "manchons obscurs" denses, péricapillaires, situés au niveau du derme superficiel et moyen ; la substance constituant ses manchons est amorphe ; ces caractères histochimiques sont exposés dans le tableau suivant :

CARACTERES HISTOCHIMIQUES DE LA SUBSTANCE AMORPHE

TECHNIQUES	RESULTATS
Fluorescence spontanée	0
Hématoxyline - éosine	éosinophile
Orcéine (Giemsa)	0
Réticuline selon Wilder	0
Hématoxyline selon Mallory	jaune
P.A.S. et salive P.A.S.	+ + +
Bleu Alcian (Hale) Bleu de Toluidine	0
Soudan III - IV Soudan Noir B Oil Red O	+ + + + + + +
Pyridine - Soudan III - IV Pyridine - Soudan Noir B	0
Test de Liebermann - Schultz	0
Biréfringence	0
Violet de méthyle	0
Thioflavine T	0
D.M.A.B. selon Adams	+ +
Groupelements - SH, selon Chèvremont - Frédéric	+
Ninhydrine (Schiff)	0
Mélanine	0
Fer (selon Perls)	0

Il s'agit donc d'une substance protéinique et polysaccharidique, avec des dépôts de triglycérides abondants. Du tryptophane a pu être mis en évidence par la réaction de Adams. Il existe des radicaux sulfhydryles libres; par contre, on n'a pas retrouvé de composés amyloïdes.

Traitement

Une thérapeutique par l'acide adénosine-5-monophosphorique (triphosadénine du codex) à la dose de 90 mg par jour, par voie orale, pendant 5 mois, n'a apporté aucune amélioration clinique ni biochimique comme le confirment les résultats suivants :

Concentrations érythrocytaires en	avant le traitement	après le traitement
Coproporphyrine	3,21 mcg pour 100 ml	11,27 mcg pour 100 ml
Protoporphyrine	1341 mcg pour 100 ml	1144 mcg pour 100 ml

B - SECONDE OBSERVATION

Monsieur D... Joseph, notre second malade, âgé de 20 ans, est le frère de la précédente personne.

Ce jeune homme présente depuis l'âge de deux ans, des symptômes analogues, plus intenses toutefois ; ceux-ci persistent durant 2 à 3 semaines et sont surtout provoqués par la lumière du "ciel d'orage" ; on ne les observe pas entre les mois d'octobre et de mars.

Cette réaction à la lumière ne s'accompagne pas de malaise, mais de nervosisme, avec insomnie. La voix est un peu rauque. On ne note aucun syndrome abdominal, ni polydipsie, ni polyurie.

L'examen clinique révèle un aspect d'atrophodermie vermiculée au niveau des pommettes, des oreilles, du front et du nez ; quelques anomalies dentaires qui consistent en une transparence anormale avec deux stries blanches opaques verticales, particulièrement visibles au niveau des deux incisives supérieures. Les mains portent peu de cicatrices. Il n'y a pas de lésions en regard des articulations des doigts. Les ongles des deuxième et quatrième doigts de la main droite et de l'index gauche, sont dépourvus de lunule, tandis que les autres doigts ne possèdent que des ébauches de lunule unguéale, excepté les deux pouces dont les ongles sont normaux. En outre, il n'y a pas de leuconychie, mais des stries longitudinales au niveau de tous les ongles.

Test de fluorescence : l'examen du frottis sanguin en lumière ultra-violette a montré une fluorescence de 1 sur 5 environ des érythrocytes.

Dosage des porphyrines (*) : les dosages sanguins pratiqués le 15.5.68, révèlent une importante augmentation de la concentration en protoporphyrine libre et en coproporphyrines. Les examens de selles ont montré une augmentation globale des quantités de porphyrines.

(*) - Dosages pratiqués par le Docteur ZIEGLER

Porphyrin-Laboratorium - Dermatologische Klinik,
Bürgerspital, Petergraben 4, BASEL 4000.

	URINES	HEMATIES	SELLES
Porphobilinogène	1,64 mg/24 h.		
Acide delta-amino-lévulinique	0,94 mg/24 h.		
Uroporphyrine	46,09 mcg/24h.		
Coproporphyrine	67,38 mcg/24h.	9,06 mcg/100 ml	} ↑
Protoporphyrine		4500 mcg/100 ml	

Les autres examens de laboratoire n'ont pas révélé de perturbations significatives. Le 28.6.69, leurs résultats sont les suivants :

- Bilan hépatique : Tests de floculation normaux, sauf le test de Gros dont le résultat de 2,6 ml se situe à la limite supérieure de la normale.
Bilirubinémie normale.
Cholestérolémie totale à la limite supérieure de la normale, soit 1,78 g/l.
Transaminases normales.
- Ionogramme normal.
- Urémie : 0,47 g/l, très discrètement augmentée.
- Phosphatases sanguines, acides et alcalines normales.
- Fer sérique : 250 mcg/100 ml.

Traitement

Le malade a reçu à la même date un traitement par 6 injections intramusculaires d'adénosine (*) (hypoxanthine-9d-ribofuranoside).

Il a supporté le soleil jusqu'au 21.6.69, n'ayant subi, d'après lui, lors d'une exposition solaire en avril, qu'un "coup de soleil" banal,

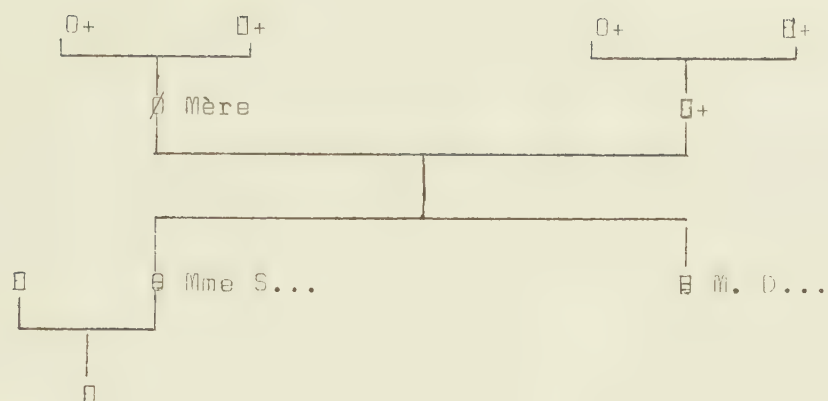
(*) Trophicardyl.

n'ayant rien de commun avec les éruptions précédentes. Mais le 21.6.69, à la suite d'une exposition prolongée à la lumière par temps couvert, le patient a ressenti une brûlure à type de cuisson. L'oedème survenu 3 heures plus tard, a été maximum le lendemain. Il s'agissait d'un oedème violine, qui siégeait sur les mains, les avant-bras et ayant un aspect de bouffissure au niveau des régions malaires et du front. Il a persisté 8 jours environ.

C - ETUDE GENETIQUE

L'enquête généalogique pratiquée dans la famille de nos malades s'est révélée décevante : à l'exception de la mère, tous les ascendants directs sont décédés ; chez cette dernière, nous n'avons retrouvé aucun signe clinique, ni biochimique de protoporphyririe érythropoïétique. Selon cette personne, son mari (père des malades), ses parents, ses beaux-parents, tous agriculteurs, ne présentaient pas d'intolérance cutanée à la lumière. Par ailleurs, il n'existe qu'un descendant, le fils de Madame S..., âgé de 3 ans, indemne cliniquement. Chez cet enfant, les hématies ne présentent aucune fluorescence en lumière ultra-violette, aucun dosage de porphyrines sanguines n'a encore été réalisé.

Si nous considérons que les ascendants et les descendants de ces deux patients n'ont aucun symptôme clinique, nous pouvons envisager, comme le font WISKEMANN et WEHRMANN (103), une transmission héréditaire de la maladie sur un mode récessif, mais l'impossibilité dans laquelle nous sommes de pratiquer des examens biochimiques, nous contraint à rester dans le domaine de l'hypothèse.



Légende

0 Sujet féminin } indemnes cliniquement, n'ayant subi aucun
 H Sujet masculin } examen biochimique.

Ø Sujet indemne ayant subi des dosages biochimiques.

B)
 H { Sujets malades, avec signes cliniques et biochimiques.

V - ETUDE ANALYTIQUE DE LA PROTOPORPHYRIE ERYTHROPOIETIQUE

A - ETUDE HISTORIQUE ET BIBLIOGRAPHIQUE

En 1953, KOSENOW et TREIBS (54) rapportent l'observation d'une patiente de 12 ans, atteinte d'une photodermatose récidivante, se localisant au visage et sur la face dorsale des mains, revêtant parfois l'aspect d'hydroa aestivale, avec formations bulleuses et purpura. Ces auteurs constatent l'absence de porphyrine dans l'urine en dépit de l'augmentation de la teneur en porphyrines du sang et des selles d'une part, et d'une fluorescence d'un certain nombre d'hématies à l'examen microscopique en lumière ultraviolette d'autre part. L'année suivante, KOSENOW (55) publie des constatations analogues faites chez un garçon de 13 ans.

Ces communications ne suscitèrent aucun intérêt particulier pendant quelques années ; mais on peut néanmoins considérer qu'elles représentent les premiers cas de protoporphyririe érythropoïétique individualisés ; par ailleurs, bien avant cette date, nous avons pu relever quelques articles concernant des affections cutanées qui semblent assimilables à des protoporphyruries érythropoïétiques.

Ainsi, GRAY, dès 1926, décrit un cas d' "hydroa aestivale without hematoporphyrinuria", que GRAY et coll. (32) ont identifié plus tard à une protoporphyririe érythropoïétique ; en 1933, HIJMANS VAN DEN BERG (46) rapporte une observation de "Porphyrinaemie ohne Porphyrinurie" qui consiste en une photodermatose évoluant depuis vingt ans environ chez un

homme, dont le visage et les mains sont criblés de cicatrices. Les examens biologiques pratiqués dans l'un et l'autre cas montrent une fluorescence du sérum sanguin due à des quantités importantes de porphyrines, et une absence de porphyrines urinaires.

En 1948, POLANO (78) observe une "urticaria solaris", chez un homme de 30 ans ; l'affection de ce patient examiné plus tard par VAN DER LELY (62), sera classée en 1966 dans le groupe des protoporphyrries érythropoïétiques.

Mais c'est en 1961, que MAGNUS et coll. (66), proposent le terme de protoporphyrrie érythropoïétique pour désigner l'affection d'un homme de 35 ans, présentant une urticaire solaire sans porphyrinurie, mais avec une augmentation des teneurs sanguine et fécale en porphyrines et une fluorescence des érythroblastes médullaires.

Dès lors, de nombreux cas de protoporphyrrie érythropoïétique ont été reconnus dans des pays très variés comme les Etats-Unis, la Suède, l'Australie (CONNELY et CREUTZFELD 8), l'Afrique du Sud (GORDON 29, SWEENEY 96), où le Congrès du Cap tenta d'établir en 1963 une mise à jour des connaissances relatives aux porphyrries en général et à la protoporphyrrie érythropoïétique en particulier. Mais c'est surtout en Europe que l'affection fut décrite, essentiellement en Angleterre et en Allemagne ; quelques cas ont été signalés en Suisse (GASSER WOLF, 26 ; ZIEGLER 107) ; aux Pays-Bas (SUURMOND 94 ; VAN DER LELY 62) ; au Danemark (SNITKER et LINTRUP 92) ; en Autriche (LINDEMAYR et SCHNETZ 63) ; en Pologne (KIK 52), en Tchécoslovaquie (MALINA et BIELICKY 69).

En France, les deux premiers cas ont été rapportés par GAJDOS et coll. (22) ; CANET et coll. (7). Il s'agit de deux garçons de 3 et 19 ans ; plus tard, STREIFF (93) signale un troisième cas français. Enfin, THIVOLET et coll. (97) ont exposé deux nouvelles observations.

Cette maladie a été décrite sous divers aspects. A ce propos, LANGHOF et coll. (59) distinguent deux tableaux cliniques :

- L'un correspond au "type Kosenow-Treibs", apparaissant chez les sujets jeunes après une forte exposition solaire et se manifestant par des bulles et des pétéchie ;
- L'autre est de type urticarien cholinergique.

Cette distinction est reprise par GASSER et WOLF (26).

Dès les premières descriptions, le caractère familial de l'affection est apparu (LANGHOF et coll., 58) ; puis HAEGER-ARONSEN (38 - 39) a abordé le problème génétique et a conclu à une transmission sur un mode dominant, ce qui a été confirmé par la suite par DONALDSON et coll. (14), REDECKER et BRYAN (85) entre autres, tandis que WISKEMANN et WEHRMANN (103), PORTER et LOWE (80), GASSER et WOLF (26) ont pensé qu'il s'agissait au contraire d'une maladie récessive.

Ces notions de clinique et de génétique furent complétées par la suite par la recherche d'autres éléments de diagnostic ; ainsi, lors de leur première observation, KOSENOW et TREIBS (54) constatent le phénomène de fluorescence des hématies en lumière ultraviolette. Ce dernier sera dès lors employé comme moyen de diagnostic.

En 1965, RIMINGTON et CRIPPS (88) font une mise au point concernant cette méthode rapide d'investigation ("screening test") et apportent une modification technique permettant de photographier cette fluorescence très fugace.

- Etude du spectre lumineux.

MAGNUS (67) étudie l'action de rayonnements lumineux de différentes longueurs d'onde chez des malades atteints de protoporphyririe

érythropoïétique et obtient des réactions cutanées maximales à 400 millimicrons, cette longueur d'onde correspond à la bande d'absorption de la protoporphyrine ; on l'appelle la "bande de Soret".

- Epreuve de photohémolyse.

HARBER et coll. (41), observant la résistance des hématies à l'action de la lumière in vitro, constatent que la photohémolyse est augmentée chez les individus atteints de protoporphyririe érythropoïétique sous l'action d'une irradiation dont les longueurs d'ondes sont comprises entre 320 et 400 millimicrons. Ce fait est attribué à la présence de quantités importantes de protoporphyrine dans les hématies.

Par ailleurs, une technique de photohémolyse applicable à un diagnostic rapide a été préconisée par PETERKA et coll. (77).

FLEISCHER et coll. (19), analysant ce même phénomène, suggèrent que la perméabilité de la membrane des érythrocytes serait augmentée pour les ions de petite taille, chez les malades, ce qui favoriserait l'hémolyse. L'addition de saccharose au milieu de suspension des hématies diminue l'hémolyse, ce qui laisse à penser que les lésions photochimiques sont de "petits trous" dont le diamètre est inférieur à celui de la molécule de saccharose.

Plus récemment, quelques données pathogéniques ont été suggérées. KAPLOWITZ et coll. (51), comparant les phénomènes de fluorescence et d'hémolyse in vitro, supposent qu'il existe deux populations d'érythrocytes :

- l'une possède une teneur en protoporphyrine élevée, une fluorescence et une fragilité à l'hémolyse ;
- l'autre, malgré une concentration normale en protoporphyrine et une

absence de fluorescence, hémolyse en présence de la première population. La présence d'albumine dans le milieu de suspension des hématies protège cette deuxième population de l'hémolyse.

REDECKER et coll. (84) supposent que l'origine de la protoporphyrine est double :

- d'une part, elle se situerait au niveau des érythroblastes de la moelle, comme le montrent PORTER (81) et BAER et coll. (2).
- d'autre part, il y aurait une synthèse extra-érythropoïétique, localisée probablement dans le foie, ce que confirment les travaux de GRAY et coll. (32), relatifs au métabolisme de glycocolle 15 N et ce qui pourrait expliquer la présence de troubles hépato-biliaires signalés par CRIPPS et SCHEUER (10).

PETERKA et coll. (75) pensent que la durée d'exposition au soleil, nécessaire pour produire des troubles, serait d'autant plus courte que la teneur des érythrocytes en protoporphyrine serait plus élevée. Une protoporphyrinémie élevée serait due au fait que la capacité de transformation de la protoporphyrine en bilirubine serait dépassée ; cette hypothèse a été admise après administration de protoporphyrine 14 C.

Enfin, REDECKER et STIERLING (87) montrent que l'effet d'un régime hypocalorique amène une augmentation de la teneur du sang et des selles en protoporphyrine.

Des examens histologiques ont montré d'après HORNSTEIN et KLINGMULLER (48) un aspect de hyalinosis atrophique dont ces mêmes auteurs font l'étude histochimique (KLINGMULLER et HORNSTEIN, 53).

RYAN (89), RYAN et MADILL (90) reprennent ces examens en microscopie électronique et précisent l'origine de la substance hyaline présente

au niveau du derme superficiel et moyen.

Notons pour terminer, qu'ALBAHARY et coll. (1) ont récemment décrit une protoporphyririe érythropoïétique secondaire, apparue chez un Noir du Mali, atteint d'un syndrome anémique. Cette affection qui ne s'est manifestée que par des troubles biochimiques, a régressé en même temps que l'anémie.

B - TABLEAU TYPE DE L'AFFECTION

Dans nos recherches bibliographiques, nous avons relevé 134 cas de protoporphyririe érythropoïétique dont la description a permis d'élaborer un schéma-type de l'affection.

1 - Caractères étiologiques

- Sexe.

Il ne semble pas jouer un rôle significatif, bien que la maladie soit décrite plus fréquemment chez l'homme (59,1 % des cas), que chez la femme (40,9 % des cas).

- Age.

Parmi 122 malades dont l'âge est précisé, l'âge moyen est de 21 ans ; 72,2 % ont moins de 25 ans, le plus vieux a 64 ans (HAEGER-ARONSEN, 40). L'affection est décrite essentiellement chez des sujets jeunes, adolescents pour la plupart ; elle n'est pas congénitale, car il existe toujours un intervalle libre entre la naissance et l'apparition des premiers symptômes ; ceux-ci surviennent dans 73 % des cas avant l'âge de 5 ans, avec un maximum entre 2 et 3 ans (21 % des cas). Aucune observa-

tion n'a été faite ni avant le premier mois, ni après dix ans, à l'exception de deux sujets chez lesquels les premières atteintes se situent respectivement à 16 ans et à 20 ans (HAEGER-ARONSEN, 40).

- Race.

La race blanche est la seule pour laquelle on a décrit des cas de protoporphyrurie érythropoïétique ; ce fait apparaît plus nettement en Afrique du Sud (SWEENEY 96 ; GORDON 29). Toutefois, les sujets au teint clair, aux yeux bleus et aux cheveux blonds (HAEGER-ARONSEN 40) sont aussi fréquemment touchés que les individus d'origine latine à la peau mate, aux yeux et aux cheveux foncés (THIVOLET et coll. 97 ; GAJDOS et coll. 22).

- Climat.

C'est dans les pays au climat tempéré que cette affection a été observée le plus souvent (THIVOLET et coll. 97), comme l'Angleterre, l'Allemagne, l'Autriche, le Danemark, la Tchécoslovaquie, la France, les Pays-Bas, la Suisse, l'Afrique du Sud et certaines régions des Etats-Unis et de la Suède.

- Saison.

Certaines saisons, variables avec le pays, favorisent les accès de la maladie. Pour 63 sujets, chez lesquels ce fait est noté, il s'agit du printemps (71,4 %) et de l'été (76,1 %) ; ces deux saisons sont associées dans 23,8 % des cas. Les jours ensoleillés d'hiver (35 %) ont été également incriminés, mais l'affection survient rarement en automne (9,5 %).

- Influence de la lumière.

Le rôle déclenchant de la lumière solaire est retrouvé dans tous les cas ; exceptionnellement, une lumière électrique peut produire le même effet, comme le note PETERKA (75), chez un homme de 31 ans qui présente des troubles lors d'une exposition à la lumière d'une lampe à incandescence de 100 volts.

- Autres facteurs.

Les manifestations pathologiques sont parfois accrues par d'autres facteurs climatiques, comme le vent dans 18 % des cas (DONALDSON et coll. 14 ; GASSER et WOLF 26 ; GASSER et coll. 27 ; LEEMING et KRAMER 60 ; LYNCH et coll. 65 ; REDECKER et coll. 84 ; WISKEMANN et WEHRMANN 103 ; LINDEMAYR et SCHNETZ 63) ; comme la neige ; PRENTICE et GOLDBERG (82), THIVOLET (97), SNITKER et LINTRUP (92), constatent, dans 4 cas, des réactions cutanées plus intenses lorsque l'exposition au soleil a lieu dans un site enneigé. Enfin, les variations de la température ambiante pourraient, dans certaines circonstances, entraîner à elles seules des troubles ; 10 cas sont rapportés par WISKEMANN et WEHRMANN (103). Il semble que la luminosité par ciel couvert soit la plus néfaste, comme cela se produit souvent au bord de mer (PRENTICE et GOLDBERG 82) ; ceci explique peut-être la localisation géographique de cette maladie à certaines régions tempérées où les conditions de climat entraînent la filtration de la lumière solaire et en modifient le spectre. La qualité de la lumière responsable des réactions cutanées a été étudiée par MAGNUS (67) ; celui-ci constate que les longueurs d'onde proches de 400 millimicrons, correspondant à la bande de Soret, sont les plus nocives. C'est ainsi que les vitres, arrêtant les rayons dont la longueur d'onde est inférieure à 320 millimicrons, n'exercent pas de protection ; ce fait est signalé dans 31 cas.

HAEGER ARONSEN et KROOK (40) rapportent, dans 4 observations, une aggravation des signes lorsque la peau salie est recouverte de sueur.

LEEMING et KRAMER (60) constatent, chez un homme de 56 ans, le rôle néfaste de l'ingestion d'alcool dans la maladie.

A l'inverse, chez 5 patientes, la grossesse s'accompagne d'une rémission des symptômes (DONALDSON et coll. 14 ; SNITKER et LINTRUP 92).

2 - Phase aiguë

a) Manifestations dermatologiques.

L'affection peut débiter sous différentes formes, comme le relatent LANGHOF et coll. (59) ; REDECKER et coll. (84) ; GRASSER et WOLF (26).

Il s'agit :

- soit, le plus souvent, d'une urticaire solaire de type cholinergique,
- soit d'une intolérance actinique avec bulles, purpura et cicatrices.

Ces deux tableaux cliniques peuvent se succéder chez un même sujet ; parfois cependant, la maladie se résume à une simple intolérance à la lumière.

Quelle que soit la nature des signes cliniques, il existe toujours un intervalle libre entre l'exposition solaire et l'apparition des symptômes.

Ce temps de latence varie de quelques minutes à une demi-heure.

MAGNUS (67) explique ce fait en supposant qu'une substance vaso-dilatatrice est libérée sous l'action de la lumière et diffuse lentement vers le derme profond.

La durée minima d'exposition au soleil nécessaire à l'éclosion des signes cliniques, varie de quelques minutes à quelques heures ; ceci peut être dû à l'intensité de facteurs atmosphériques, tels que l'humidité de l'air, le vent, etc... Par ailleurs, le temps d'exposition serait, d'après PETERKA (75), d'autant plus court que la teneur des hématies en protoporphyrine serait plus élevée.

1) Type pseudo-urticarien.

La symptomatologie la plus fréquente (129 cas) est de type urticarien ; elle est constituée par la triade : prurit, érythème et oedème.

- Le prurit : C'est l'élément le plus constant et le plus précoce ; il est parfois même le signe unique (8 cas). Souvent modéré, à type de fourmillement, de picotement, de démangeaison, il peut être plus intense à type de cuisson, de tension douloureuse de la peau, voire même de brûlures qui ne cèdent à aucun traitement antalgique, mais peuvent, dans certains cas, être atténuées par simple application d'eau froide ; DONALDSON et coll. (14) ; FINDLAY et coll. (16) ; LEEMING et KRAMER (50) ; PORTER et LOWE (80).

- L'érythème : Plus tardif, il se manifeste 30 minutes à 7 heures après le prurit, au niveau des zones exposées et plus particulièrement sur le visage. C'est un symptôme inconstant ; tantôt il peut être le seul signe absent : WISKEMANN et WEHRMANN (103) ; tantôt il constitue la réaction cutanée à lui seul : HAEGER-ARONSEN et KROOK (40). Son intensité est variable : rose vif (GAJDOS et coll. 22) ; mauve, s'estompant progressivement (PEACHEY et RYAN 72) ; voire même lie de vin (THIVOLET et coll. 97).

Il est constitué parfois de taches distinctes qui, en confluant, réalisent un placard (VAN DER LELY 54).

- Le purpura s'associe souvent à ce tableau clinique.

- L'oedème : C'est la manifestation la plus tardive (3 à 10 heures après l'exposition au soleil). Signe constant, l'oedème est plus ou moins intense ; il donne à la face un aspect bouffi. Tantôt il est diffus et pâle (RYAN 89), ne constituant pas une véritable éruption urticarienne (WISKEMANN et WEHRMANN 103), tantôt il a l'aspect de papules urticariennes larges, lenticulaires, nettement surélevées ou confluant en un placard unique (GAJDOS et coll., 22 - 23). L'érythème et l'oedème régressent en 12 à 24 heures, persistent parfois une semaine (DONALDSON et coll. 14 ; HAEGER-ARONSEN et KROOK 40) ; voire trois semaines (GAJDOS et coll. 22).

2) Type hydroa aestivalis.

Certains malades présentent un tableau clinique différent où l'on note l'existence de vésicules semblables à celles d'un eczéma plus ou moins suintant et crouteux dans 10 cas (DONALDSON et coll. 14 ; HAEGER ARONSEN et KROOK 40 ; HARBER et coll. 41 - 42 ; RYAN 89 ; SUURMOND 94) ; quelques auteurs parlent à ce propos d'hydroa vacciniiforme.

Parfois, la lésion élémentaire est une bulle de taille variable (16 cas) (DONALDSON et coll. 14 ; GRAY et coll. 32 ; HAEGER-ARONSEN et KROOK 40 ; KOSENOW et TREIBS 54 ; LANGHOF et coll. 59 ; LEEMING et KRAMER 60 ; PORTER et LOWE 80 ; TRONNIER 100) ; elle peut être hémorragique (CRIPPS et SCHEUER 10 ; FINDLAY et coll. 16 ; RYAN 89).

A ces vésicules ou à ces bulles s'associe souvent du purpura (dans 22 cas), traduisant une thrombopénie et des troubles de la crase

sanguine.

Ces lésions surviennent au niveau des régions découvertes, 5 à 24 heures après l'exposition à la lumière du jour, sans oedème préalable, et durent quelques jours. Lorsqu'elles régressent, elles laissent souvent des séquelles.

Cette distinction entre deux tableaux cliniques, bien que pratique, n'est pas absolue ; c'est ainsi qu'il existe des formes mixtes où des éléments vésiculeux et bulleux propres à l'hydroa aestivalis, surviennent sur un placard de type urticarien, ou bien il arrive parfois que ces deux tableaux cliniques se succèdent chez un même malade.

GASSER et WOLF (26) précisent que :

- L'urticaire classique ne laisse jamais de séquelles, contrairement à ce que l'on voit dans 56 cas de protoporphyririe.
- L'hydroa aestivalis, de son côté, s'accompagne toujours de lésions secondaires qu'on ne retrouve pas dans deux cas de protoporphyririe décrite par HAEGER-ARONSEN et KROOK (40), BAER et coll. (2). D'autres aspects sont particuliers à cette affection tels l'ombilication centrale des vésicules et des bulles, l'absence de mutilation et le fait qu'il n'y ait aucune correspondance entre l'intensité des lésions secondaires et celle des lésions primaires.

b) Signes associés.

Ces manifestations dermatologiques s'accompagnent fréquemment de :

Signes généraux tels des malaises plus ou moins intenses (PRENTICE et GOLDBERG 82), des frissons (HAEGER-ARONSEN et KROOK 40); VAN DER LELY(62) relate le cas d'un homme qui avait été traité par POLANO, et avait présenté,

en 1948, un collapsus à l'issue d'un test d'exposition au soleil d'une durée de 75 minutes.

Signes psychiques, tels que de la nervosité et de l'agitation (FINDLAY et coll., 16 ; HAEGER-ARONSEN et KROOK, 40 ; KOSENOW et TREIBS, 54 ; RYAN, 89 ; THIVOLET et coll., 97), un syndrome dépressif (CRIPPS et SCHEUER, 10 ; DONALDSON et coll., 14 ; GRAY et coll., 32 ; SNITKER et LINTRUP, 92); des troubles du sommeil à type d'insomnie (HAEGER-ARONSEN et KROOK, 40 ; RYAN, 89), de sommeil tantôt très profond, tantôt agité (KLINGMULLER et HORNSTEIN, 53), un retard mental (FINDLAY et coll., 16), un état de confusion mentale (KOSENOW & TREIBS, 54).

Signes digestifs : ils sont constatés lors des crises, ou retrouvés dans les antécédents des malades. Ces troubles digestifs se limitent parfois à des crises douloureuses abdominales, localisées à droite, évoquant soit une appendicite (généralement l'appendicectomie ne fut pas suivie d'amélioration), soit une cholécystite bien que les sujets soient jeunes (DONALDSON et coll., 14 ; GAJDOS et coll., 23 ; HAEGER-ARONSEN et KROOK, 40 ; PRENTICE et GOLDBERG, 82). Dans d'autres cas, ces douleurs sont des coliques (MAGNUS et coll., 66) et sont suivies de diarrhées (PETERKA et coll., 75), et de selles noires (HAEGER-ARONSEN et KROOK, 40). On note également des réactions d'intolérance digestive (CRIPPS et SCHEUER, 10 ; PETERKA et coll., 75 ; CRIPPS et coll., 11), de la constipation chronique (DONALDSON et coll., 14 ; HOLTI et coll., 47), des ictères (DONALDSON et coll., 14 ; GAJDOS et coll., 22). Cinq malades ont subi une cholécystectomie dans leur jeunesse ; il s'agissait, dans tous les cas, d'une lithiase vésiculaire due à un calcul unique de grosse taille, dont un seul fut analysé. Ce dernier montrait une teneur élevée en protoporphyrine. Ces lithiases ont été observées chez une jeune fille de 20 ans (CRIPPS et coll., 11) ; une femme de 36 ans (PRENTICE et GOLDBERG, 82) ; trois hommes, de 28 ans (HAEGER-ARONSEN, 39) ; de 23 ans (LYNCH et coll., 65) ; de 29 ans (MAGNUS et coll., 66).

. Polydipsie (KLINGMULLER et HORNSTEIN, 53 ; LEEMING et KRAMER, 60) ou de polyurie (HAEGER-ARONSEN et KROOK, 40).

. Voix rauque, sans altération des cordes vocales visible à l'examen laryngoscopique (CRIPPS et coll., 10-11 ; RYAN, 89 ; PEACHEY et RYAN, 72).

Nous insistons tout particulièrement sur les observations de PORTER et LOWE (80), concernant deux frères qui, en plus des lésions cutanées, présentent un syndrome d'insuffisance hépatique associée à une splénomégalie, avec hypertension portale et anémie. La splénectomie pratiquée chez l'aîné amena une involution de tous les signes.

STREIFF et coll. (93) signalent des antécédents de splénomégalie avec anémie, survenus à l'âge de trois mois, chez un de ses patients, mais il attribue cette anomalie à la prématurité du sujet. SUURMOND (94) note une anémie hypochrome diagnostiquée deux ans avant chez une fillette de 10 ans.

3 - Lésions chroniques

Cette photodermatose, après une série d'épisodes aigus, entraîne des séquelles cutanées chez un bon nombre de malades (60,15 %).

Dans la semaine qui suit l'exposition solaire, alors que les signes primaires amorcent une régression, on voit apparaître des excoriations au niveau des surfaces cutanées découvertes, tel le visage, la nuque, la face dorsale des mains et, sous les climats plus chauds, les avant-bras, les jambes et la face dorsale des pieds (REDECKER et coll., 84 ; SNITKER et LINTRUP, 92 ; SUURMOND, 94 ; THIVOLET et coll., 97). Ces érosions se couvrent de croûtelles : lorsque ces dernières tombent, il

persiste des marques inesthétiques (48,12 %), punctiformes (CRIPPS et SCHEUER, 10 ; GRAY et coll., 32 ; PEACHEY et RYAN, 72 ; LINDEMAYR et SCHNETZ, 63 ; RYAN, 89) ; dépressives (FINDLAY et coll., 16) ; rappelant des séquelles d'acné (VAN DER LELY, 62 ; SNITKER et LINTRUP, 92). Les téguments prennent alors un aspect grêlé, vermoulu, en "peau d'orange" (RYAN, 89). Ces cicatrices peuvent être pigmentées (THIVOLET et coll., 97), à fond ocre (GAJDOS et coll., 22) ; leur disposition est linéaire (PEACHEY et RYAN, 72 ; PRENTICE et GOLDBERG, 82 ; REDECKER et coll., 84 ; RYAN, 89) ; sinueuse (FINDLAY et coll., 16) ; en zig-zag, faisant penser à des coups de rasoir (RYAN, 89).

Autour des orifices orbitaires et de la bouche, on note fréquemment des fissures, des rhagades qui laissent des cicatrices radiaires (DONALDSON et coll., 14 ; KLINGMULLER et HORNSTEIN, 53 ; PETERKA et coll., 75 ; REDECKER et coll., 84 ; SUURMOND, 94).

Les lèvres sont sèches, fissurées, saignantes, croûteuses (DONALDSON et coll., 14 ; HARBER, 43 ; HARRIS, 44 ; KLINGMULLER et HORNSTEIN, 53 ; PETERKA et coll., 75) ; fuligineuses parfois, recouvertes d'une muqueuse fine et atrophique (THIVOLET et coll., 97).

Par ailleurs, sur les zones en relief, telles que la crête nasale et les oreilles, les téguments sont adhérents, squameux ; au niveau des joues et sur la face dorsale des mains, on trouve une hyperkératose (36 cas), un eczéma chronique, sec (19 cas).

On observe également des phénomènes de lichenification (10 cas), donnant au revêtement cutané un aspect sénile, de peau "de marin", ou de "vieil homme" (FINDLAY et coll., 16 ; SUURMOND, 94 ; SWEENEY, 96). Les téguments peuvent prendre des teintes variables jaunâtres (FINDLAY et coll., 16) ; jaune chamois (GAJDOS et coll., 22), cireuse (FINDLAY et coll., 16) ; brun rougeâtre (KOSENOW et TREIBS, 54) ; et même olive (PORTER et LOWE, 80).

Il s'y associe souvent des éléments papuleux (13 cas), de petite taille, surtout nombreux sur le rebord radial des mains (FINDLAY et coll., 16), verruqueux et en grappes (LEEMING et KRAMER, 60 ; LANGHOF et coll., 59), pseudo-verruqueux, plats, jaunâtres, à disposition linéaire (THIVOLET et coll., 97), évoquant l'aspect de colloïd milium, de pseudo-milium colloïdale ou de lipoïd proteinosis.

Il existe fréquemment des troubles de la pigmentation (17 cas). Il s'agit le plus souvent de macules brun foncé, siégeant sur les régions exposées (HAEGER-ARONSEN et KROOK, 40 ; HARRIS, 44 ; SNITKER et LINTRUP, 92 ; KOSENOW et TREIBS, 54 ; HARBER, 43 ; PETERKA et coll., 75 ; STREIFF et coll., 93) ; parfois, au contraire, ce sont des taches dépigmentées, plus ou moins atrophiques, localisées au visage et aux mains (HARBER, 43 ; HARRIS, 44 ; PETERKA et coll., 75 ; PORTER et LOWE, 79-80 ; SNITKER et LINTRUP, 92), ou des plages de leucodermie (LEEMING et KRAMER, 60).

En regard des articulations des doigts, les téguments sont plus particulièrement atteints (32 cas), notamment les articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes proximales (FINDLAY et coll., 16 ; LEEMING et KRAMER, 60 ; RYAN, 89 ; THIVOLET et coll., 97) ; à ce niveau, on trouve des lésions lichenifiées, fissurées, plus ou moins pigmentées, parfois papuleuses. Le pouce et l'index sont les plus sévèrement atteints.

Les ongles présentent souvent des anomalies, la plus fréquente est l'absence de lunule, limitée souvent à quelques doigts, mais pouvant se trouver aussi bien aux mains qu'aux pieds (12 cas) (HAEGER-ARONSEN et KROOK, 40 ; KLINGMULLER et HORNSTEIN, 53 ; LANGHOF et coll., 59 ; REDECKER et coll., 84 ; THIVOLET et coll., 97) ; les ongles sont ternes, opaques, gris bleu (HAEGER-ARONSEN et KROOK, 40 ; REDECKER et coll., 84 ; THIVOLET et coll., 97) ; ou bien présentent de la leuconychie (HAEGER-ARONSEN, 38-39 ; KLINGMULLER et HORNSTEIN, 53 ; LANGHOF et coll., 59).

C - EXAMENS PARACLINIQUES

1 - Test de fluorescence

Cet examen, simple à réaliser, ne nécessite pas d'appareillage particulier, contrairement au dosage biochimique des porphyrines ; KOSENOW et TREIBS (54) l'utilisent dès 1953, lors de leurs investigations relatives au premier cas de protoporphyririe érythropoïétique. Le phénomène de fluorescence a été constaté sur divers éléments :

- . Les érythrocytes (108 cas). Il faut noter que la fluorescence en lumière ultraviolette n'est constatée que sur un certain nombre d'érythrocytes ; les autres sont normaux. LANGHOF et coll. (59) notent des pourcentages d'hématies fluorescentes ou "fluorocytes" chez sept malades ; ce pourcentage diffère suivant les sujets et varie d'un examen à l'autre chez un même patient ; les résultats publiés sont les suivants : 9 et 20 % ; 16 et 22 % ; 13 et 16 % ; 15 % ; 8 et 17 % ; 26 et 33 %. WUEPPER et EPSTEIN (106) constatent des pourcentages en fluorocytes voisins de 20 % et distinguent parmi eux deux populations : 10 % des cellules présentent une fluorescence brillante et intense, tandis que les autres ont une fluorescence rouge discrète et fugace.

- . Les érythroblastes (20 cas) ; après ponction sternale, on observe de nombreux érythroblastes fluorescents ; ce phénomène serait localisé au cytoplasme (HAEGER-ARONSEN, 39).

- . Les selles peuvent être également le siège d'une fluorescence objectivant la présence de porphyrine (PORTER et LOWE, 79 ; ZIEGLER, 107).

- . La peau : LANGHOF et coll. (59), REDECKER et coll. (84) ont observé une fluorescence brun rouge au niveau de l'épiderme, que JARETT, HAEGER-ARONSEN (39), CRIPPS et SCHEUER (10), RYAN (89) n'ont pas retrouvée.

. Le foie (6 cas) ; on a constaté une fluorescence localisée au niveau de dépôts de pigments bruns dans les cellules de Küpffer et les canalicules biliaires. Cette fluorescence n'a jamais été retrouvée au niveau de l'hépatocyte (PORTER et LOWE, 79-80 ; CRIPPS et SCHEUER, 10 ; LINDMAYR et SCHNETZ, 63).

. La rate : PORTER et LOWE (80) décèlent une fluorescence rouge dans de petites zones dispersées.

2 - Examens biochimiques

a - Dosage des porphyrines.

L'augmentation des teneurs du sang et des selles en protoporphyrine et, à un degré moindre, en coproporphyrine, est constante. Ce fait est une condition nécessaire pour affirmer le diagnostic. Cette condition serait également suffisante selon ALBAHARY et coll. (1), qui proposent le diagnostic de protoporphyrurie érythropoïétique secondaire, après avoir mis en évidence, au décours d'un syndrome anémique, des modifications biochimiques identiques à celles que l'on trouve dans la protoporphyrurie érythropoïétique classique, tandis que le sujet ne présente aucune réaction cutanée lors d'expositions solaires.

Les dosages de porphyrines ont été pratiqués sur des échantillons de sang total, d'hématies, de plasma, de selles et d'urines.

. Dans les érythrocytes, la concentration en protoporphyrine libre, normalement inférieure à 60 mcg pour 100 ml d'hématies, est augmentée de façon constante, souvent très importante. C'est ainsi que nous avons relevé des concentrations maximales de 7900 mcg pour 100 ml (LINDEMAYR et SCHNETZ, 63), et 4442 et 4495 mcg pour 100 ml (LANGHOF et coll., 59). L'ensemble des valeurs publié est réparti de la façon suivante :

Concentrations en mcg / 100 ml	Inf. à 1000	1000 à 2000	2000 à 3000	Sup. à 3000
Nombre de cas %	55,6	30,1	9,4	4,9

Pour sa part, la concentration globulaire en coproporphyrine, normalement inférieure à 10 mcg pour 100 ml d'hématies, est augmentée dans des proportions moindres et moins fréquemment. WISKEMANN et WEHRMANN (103) signalent des concentrations maximales atteignant 6554 et 1226 mcg pour 100 ml, tandis que les autres valeurs se répartissent ainsi :

Concentrations en mcg / 100 ml	Inf. à 10	10 à 100	100 à 1000	Sup. à 1000
Nombre de cas %	47,5	22,9	24,6	5

. Dans le plasma, il n'y a normalement ni proto-, ni coproporphyrine ; les auteurs qui ont effectué des recherches chez des patients atteints de protoporphyrie érythropoïétique, ont trouvé des concentrations maximales en protoporphyrine atteignant 71 mcg pour 100 ml de plasma (PORTER et LOWE, 80). Les résultats de dosages effectués dans 23 cas sont les suivants :

Concentrations en mcg / 100 ml	Inf. à 10	10 à 50	Sup. à 50
Nombre de cas %	70	17,4	12,4

De rares auteurs ont recherché la coproporphyrine plasmatique ; sa teneur rarement importante, ne dépasse pas 10 mcg pour 100 ml de plasma.

. Dans les selles, la concentration en protoporphyrine, normalement inférieure à 70 mcg par gramme de matières sèches, peut atteindre 1642 mcg par gramme selon CRIPPS et SCHEUER (10). Dans l'ensemble, les valeurs publiées sont les suivantes :

Concentrations en mcg/g.	100 à 500	500 à 1000	Sup. à 1000
Nombre de cas %	89,6	3,4	7

En ce qui concerne la coproporphyrine fécale, sa concentration, normalement inférieure à 27 mcg par gramme de matières sèches, est augmentée dans 30,3 % des cas pour lesquels le dosage fut pratiqué et parmi ces valeurs 82,3 % sont inférieures à 100 mcg par gramme de matières sèches. THIVOLET et coll. (97) signalent une concentration de 925 mcg par gramme ; LANGHOF et coll. (59) trouvent des valeurs vingt fois supérieures à la valeur normale.

. Dans les échantillons d'urines, les examens n'ont jamais révélé la présence de protoporphyrine dont l'élimination s'effectue par voie bilio-digestive ; les concentrations urinaires en uroporphyrine, en coproporphyrine, en acide delta-amino-lévulinique et en porphobilinogène se situent dans les limites normales.

b - Autres dosages.

HAEGER-ARONSEN et KROOK (40) signalent des perturbations peu significatives de l'électrophorèse (tantôt une augmentation des gamma-

globulines ou des alpha-2-globulines, tantôt un abaissement des bêta-1-globulines). Ces auteurs constatent également une augmentation de la transaminase glutamique-oxalo-acétique dans un cas.

ZIEGLER (107) met en évidence une hyperamino-acidurie d'origine extra-rénale et une élévation de la teneur en acides aminés du sérum.

3 - Examens hématologiques

La formule sanguine présente les altérations suivantes :

- . Une anémie modérée (12 cas), souvent hypochrome, avec réticulocytose. ZIEGLER (107) a trouvé, dans 2 cas, une augmentation du fer sérique.
- . Une thrombopénie (10 cas) parfois sévère, le nombre de plaquettes tombant au-dessous de 100.000 (LANGHOF et coll., 58 - 59) , expliquant la présence de purpura.

4 - Test d'irradiation

Des lésions cutanées ont été provoquées en soumettant les patients à une lumière artificielle dont la longueur d'onde est de 4000 Angström environ (MAGNUS et coll., 66 ; MAGNUS, 67 ; HAEGER-ARONSEN, 39 ; GORDON, 29 ; REDECKER et coll., 84 ; HARBER et coll., 42 ; FITZPATRICK, 17 ; WISKEMANN, 102 ; TRONNIER, 99 ; VAN DER LELY, 62).

5 - Photohémolyse in vitro

L'étude de la photohémolyse in vitro des érythrocytes, positive dans la protoporphyririe érythropoïétique, permet d'établir un diagnostic

différentiel avec d'autres affections, telles les éruptions polymorphes à la lumière et le saturnisme (HARBER et coll., 41-42 ; HARRIS, 44 ; HARBER, 43 ; PETERKA et coll., 77 ; ZIEGLER, 107 ; FLEISCHER et coll., 19).

6 - Histologie

a - Les biopsies cutanées n'ont jamais montré d'images histologiques de lésions sur les éléments prélevés au niveau des surfaces non exposées à la lumière solaire.

Par contre, dans les régions découvertes, telles que le visage et le dos des mains, les anomalies suivantes ont été décrites :

- 1) Au niveau de l'épiderme : On note des modifications à type d'hyperkératose et d'acanthose, selon BERKE et REDECKER (5) ; KLINGMULLER et HORNSTEIN (53) ; SUURMOND (94) ; RYAN (89).
- 2) Au niveau du derme superficiel, certains auteurs ont observé :
 - une prolifération de l'endothélium des capillaires sanguins (RYAN, 89 ; FINDLAY et coll., 16).
 - des dépôts d'une substance hyaline, amorphe (CRIPPS et coll., 9 ; CRIPPS, 12 ; KLINGMULLER et HORNSTEIN, 53 ; PRENTICE et GOLDBERG, 82), ou parfois granuleuse et finement fibrillée (FINDLAY et coll., 16). Cette substance est localisée autour des capillaires et dans le collagène des papilles dermiques qu'elle déforme.

L'analyse histochimique pratiquée par PETERKA et coll. (76), PEACHEY et RYAN (72), a montré qu'il s'agit d'une substance complexe, renfermant des hydrates de carbone, des protéines et des lipides neutres colorables par le Soudan IV. Cette substance présente une métachromie au bleu de toluidine, laquelle disparaît sous l'action de l'hyaluronidase ;

ceci implique que l'acide hyaluronique entre, pour une part, dans la composition de ce complexe. PEACHEY et RYAN (72) ont mis en évidence la présence de tryptophane par la méthode au nitrite de diméthyl-amino-benzaldéhyde. Or, comme cet acide aminé n'existe pas, ni dans les fibres collagènes, ni dans les fibres élastiques du tissu conjonctif; on peut supposer que ce matériel hyalin a pour origine, non pas le tissu conjonctif du derme, mais des éléments du sang. Cette opinion a d'ailleurs été confirmée en 1968 par les travaux de RYAN et MADILL (90), au microscope électronique. Cette substance hyaline, comme le décrivent ces auteurs, évoque un aspect d'éléments de membrane basale, fragmentés, pluristratifiés et finement fibrillés. Cette conception relative à l'origine de la substance hyaline va à l'encontre de ce qu'avaient exposé BERKE et REDECKER (5), en 1961; ils avaient décrit une homogénéisation et une dégénérescence du collagène qui, par ses affinités tinctoriales se confond avec les parois vasculaires; il semble donc que, selon ces auteurs, les amas de nature muco-polysaccharidique peuvent être le résultat d'une homogénéisation et d'une dégénérescence du collagène.

- dans le collagène, où ne siègent pas de dépôts hyalins, on trouverait une diminution du nombre des fibres élastiques (SUURMOND, 94; PEACHEY et RYAN, 72).

3) Au niveau du derme profond: tandis que pour BERKE et REDECKER (5), les fibres élastiques sont fragmentées et désorientées, d'après PRENTICE et GOLDBERG (82), le derme reste normal.

b - Les biopsies hépatiques.

PORTER et LOWE (79, 80) observent à propos de deux cas une prolifération fibroblastique autour des espaces portes et des conduits biliaires. Le parenchyme est divisé en nodules de petite taille, uniformes, séparés par

des bandes fibreuses. Les cellules adjacentes à ces bandes fibreuses sont vacuolaires et granuleuses, mais le reste du parenchyme est indemne. Des dépôts importants de pigments bruns occupent les canalicules biliaires et les cellules de Küpffer.

CRIPPS et SCHEUER (10) constatent dans cinq cas que la structure lobulaire est conservée et retrouvent la fibrose périportale, l'accumulation de pigment brun foncé dans les canalicules biliaires ou dans les canaux interlobulaires, dans le tissu conjonctif et dans les cellules de Küpffer. Ces auteurs signalent, à deux reprises, un infiltrat de cellules mononucléées dans les zones portales et au niveau des amas pigmentaires.

REDECKER et coll. (84) observent une architecture hépatique normale et décèlent la présence de protoporphyrine dans le cytoplasme des cellules hépatiques et non au niveau du noyau.

LINDEMAYR et SCHNETZ (63) décrivent une cholestase intra-hépatique avec début de cirrhose.

c - Examen anatomo-pathologique de la rate.

Nous n'avons relevé qu'une observation concernant cet organe (PORTER et LOWE, 80). Il s'agit d'une splénomégalie congestive. Les sinusoides sont très congestifs, la pulpe rouge présente une fibrose discrète, les follicules lymphoïdes sont petits et peu distincts. Il n'y a pas de dépôts de pigments.

D - DIAGNOSTIC DE LA PROTOPORPHYRIE ERYTHROPOÏETIQUE

1 - Diagnostic positif :

Il peut être affirmé devant l'association :

- a - d'un syndrome clinique d'intolérance cutanée à la lumière ;
- b - d'une fluorescence d'environ 20 % des érythrocytes en lumière ultraviolette ; ce phénomène est fugace ;
- c - de dosage montrant une augmentation importante de la protoporphyrine et, à un degré moindre, de la coproporphyrine dans les érythrocytes et les selles, des concentrations urinaires normales en porphyrine et corps précurseurs ;
- d - enfin, d'un examen histologique mettant en évidence des "manchons obscurs" denses, péricapillaires situés dans le derme superficiel et moyen dont la composition a été exposée précédemment.

2 - Diagnostic différentiel

a - Nous venons de voir que la protoporphyrine érythropoïétique peut être évoquée devant une réaction d'intolérance à la lumière, mais cette affection se distingue des autres photodermatoses par un certain nombre de particularités cliniques telles :

- la notion de facteur familial ;
- l'âge d'apparition au cours de l'enfance dans la grande majorité des cas ;
- l'existence d'un intervalle de temps libre entre l'exposition solaire et l'éruption cutanée.

b - La fluorescence des érythrocytes apporte un élément supplémentaire au diagnostic : cette anomalie n'affecte que 20 % des érythrocytes

environ, alors qu'au cours du saturnisme 100 % des hématies sont fluorescentes ; elle est fugace, alors qu'elle persiste au cours de la coproporphyrurie érythropoïétique.

c - Le dosage des porphyrines sanguines et fécales permet de distinguer ces deux porphyries érythropoïétiques, car, au cours de la coproporphyrurie érythropoïétique d'allure clinique semblable, la teneur érythrocytaire en coproporphyrine III est considérablement augmentée (HEILEMEYER, 45), alors que dans la protoporphyrurie érythropoïétique, ce même corps a une concentration augmentée dans des limites plus modestes.

Cependant, ces données biochimiques doivent être confrontées avec le contexte clinique afin d'éliminer le saturnisme où les concentrations en protoporphyrine érythrocytaire peuvent dépasser 1000 mcg pour 100 ml d'hématies et sont responsables comme nous l'avons vu d'une fluorescence en lumière ultraviolette ; mais dans le saturnisme, il n'y a aucune photo-sensibilité et la coproporphyrinurie est souvent augmentée.

Remarque : la description faite par ALBAHARY et coll. (1), concernant un cas de "protoporphyrurie érythropoïétique secondaire" est à exclure de ce cadre, car si les teneurs en porphyrines sont caractéristiques de l'affection, il n'y a pas de syndrome clinique et l'absence de lésion cutanée ne permet pas d'étude histologique ; de plus, il n'a pas été pratiqué d'examen des érythrocytes en lumière ultraviolette. Aussi, avec ces données incomplètes, il n'est pas possible d'affirmer un diagnostic.

Certaines affections ont des signes voisins de ceux du saturnisme, parmi elles, on compte les anémies par manque de fer, certaines anémies parasitaires, les anémies sidéroblastiques (THIVOLET et coll., 97).

d - L'examen histologique des lésions pose le problème du diagnostic différentiel avec la maladie d'URBACH-WIETHE ou lipoprotéinose. Les deux

affections ont été longtemps confondues. C'est ainsi que des cas de protoporphyririe érythropoïétique furent préalablement étiquetés "light sensitive lipid proteinosis" par CALNAN et SHUSTER en 1962, comme le rapporte RYAN (89). Ceci est dû au fait que la substance hyaline retrouvée dans l'un et l'autre cas a la même composition histochimique ; cependant, on lui distingue :

- une répartition différente ; elle est uniquement péri-capillaire au niveau du derme superficiel et moyen dans la protoporphyririe érythropoïétique ; elle est plus diffuse, plus profonde et péri-annexielle dans la lipoprotéïnose (RYAN, 89).
- une origine différente ; dans la protoporphyririe érythropoïétique, elle proviendrait d'éléments du sang selon PEACHEY et RYAN (63), alors que dans la lipoprotéïnose elle serait d'ordre musculaire selon BAZEX.

E - GENETIQUE

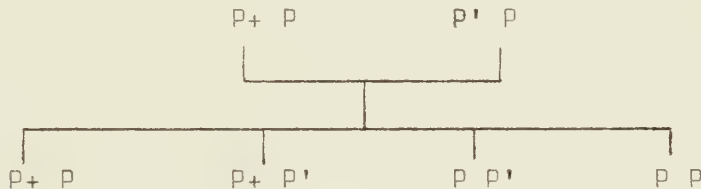
HAEGER-ARONSEN (38), étudiant trois cas familiaux de protoporphyririe érythropoïétique, affirme le caractère héréditaire de l'affection suivant un mode dominant. Ces constatations sont complétées par l'étude de cinq familles au sein desquelles la maladie touche trois générations (HAEGER-ARONSEN, 39 ; HAEGER-ARONSEN et KROOK, 40).

La même opinion se dégage des travaux de DONALDSON et coll. (14) ; BAER et coll. (2) ; SNITKER et LINTRUP (92) ; VAN DER LELY (62) ; CONNELLY et CREUTZFELD (8) ; HARBER (43).

Par contre, selon PORTER et LOWE (80), il s'agirait d'une maladie récessive autosomique ce que confirment WISKEMANN et WEHRMANN (103), après l'étude d'une famille dans laquelle plusieurs frères et soeurs sont atteints

alors que ni les ascendants, ni les descendants, ne présentent de signes cliniques ou biochimiques.

De même, GASSER et WOLF (26) proposent l'explication suivante : un gène mutant P_+ ne se manifesterait que lorsqu'il se trouverait combiné avec un allèle P' non pathogène très rare ; la formule génétique des malades atteints de protoporphyrie érythropoïétique serait alors P_+P' . Les sujets transmettant la maladie, bien que, apparemment sains ou ne présentant que des troubles minimes, auraient pour formule P_+P (P étant un allèle récessif très répandu dans la population) ; ainsi l'union des formules génétiques P_+P et $P'P$, rarement réalisée étant donné la rareté de l'allèle P' , donnerait en probabilité un quart de sujets atteints de protoporphyrie érythropoïétique (P_+P'), un quart de sujets, apparemment sains et transmettant la tare (P_+P) ; enfin, le reste des sujets, soit la moitié, serait indemne et leur formule génétique serait PP' ou PP .



- P_+P - sujet apparemment sain, porteur du gène mutant P_+ , non extériorisé.
- $P'P$ - sujet sain possédant l'allèle P' non pathogène, rare.
- P_+P' - malade atteint de protoporphyrie érythropoïétique.
- PP - sujet indemne.

Ainsi, si le caractère héréditaire de la maladie observé par HAEGER-ARONSEN (38) dès 1962, a été unanimement admis, le mode de transmission reste encore un objet de controverse.

F - TRAITEMENT

La pathogénie de la protoporphyririe érythropoïétique étant encore hypothétique, il s'avère difficile, dans l'état actuel des connaissances, d'envisager un traitement causal.

Cependant, en dehors des thérapeutiques symptomatiques, certains auteurs ont institué des traitements basés sur les acquisitions récentes concernant les mécanismes biochimiques régulateurs de la synthèse des porphyrines. Les résultats obtenus semblent encourageants.

1 - Traitement médical

a) Localement, on peut prévenir cette photodermatose en protégeant les surfaces cutanées découvertes par le port de gants, de chapeau, voire même de masques.

Certains auteurs ont utilisé des crèmes antisolaires, tantôt contenant de l'acide para-amino-benzoïque, sans effet (HAEGER-ARONSEN et KROOK, 40 ; SUURMOND, 94), tantôt à base de benzophénone, avec des résultats satisfaisants (SUURMOND, 94).

b) Traitement par voie générale.

Les traitements par les anti-histaminiques, les corticoïdes et les vitamines sont voués à l'échec.

L'adénosine-5-monophosphate (CRIPPS, 12) n'a pas produit d'amélioration sensible.

Les antimalariens utilisés par HAEGER-ARONSEN et KROOK (40) apportent des résultats variables suivant les malades et le type de substance

utilisée. Ainsi, la chloroquine, administrée par voie buccale à la dose de 50 mg par jour pendant 3 mois, s'avère inefficace, tandis que la quinacrine, administrée à la dose de 50 mg par jour pendant 1 mois, donne de bons résultats.

L'inosine préconisée par GAJDOS et coll. (23) a été utilisée avec succès chez un enfant de 3 ans, à la dose de 100 mg par jour pendant 7 semaines, et chez un adulte de 18 ans avec une posologie de 240 mg par jour pendant 24 jours. Par contre, THIVOLET et coll. (97) ont dû interrompre un tel traitement au bout de 3 semaines chez une jeune fille qui présentait des signes d'intolérance à type de nervosité, de fatigabilité et de douleurs des membres inférieurs.

2 - Traitement chirurgical

Signalons, à ce sujet, le cas très particulier d'un garçonnet âgé de 6 ans qui, en plus des symptômes de protoporphyririe érythropoïétique, présentait une hypertension portale, une anémie, une splénomégalie et une hépatomégalie avec insuffisance hépatique (PORTER et LOWE, 80).

La splénectomie fut rapidement suivie d'une amélioration aussi bien clinique que biologique, constatée encore deux ans plus tard.

VI - DISCUSSION

Si nous comparons nos observations personnelles à celles que nous avons analysées, nous réunissons un nombre d'arguments suffisant qui permet d'affirmer le diagnostic de protoporphyririe érythropoïétique ; cependant, certaines particularités nous ont suggéré les réflexions suivantes :

Parmi les facteurs étiologiques, nous avons constaté que nos malades souffrent au printemps et en été comme l'ont décrit de nombreux auteurs ; mais surtout, par temps d'orage lorsque les nuages filtrent la lumière ; notons que seuls PRENTICE et GOLDBERG (82) ont signalé ce fait ; les vitres qui arrêtent les longueurs d'onde inférieures à 320 millimicrons ne protègent pas nos patients contre les méfaits de la lumière ; par contre, il ne se produit aucune réaction au soleil lors de séjour sur les champs de neige ensoleillés où les rayonnements réfléchis sont riches en ultraviolets de petites longueurs d'onde. Ces quelques faits sont en accord avec ce qu'a précisé MAGNUS (67), c'est-à-dire que la lumière responsable des poussées de protoporphyririe érythropoïétique est constituée de rayons à longueurs d'onde voisines de 400 millimicrons.

Par ailleurs, Madame S... a remarqué qu'à partir du cinquième mois de sa première grossesse, elle pouvait s'exposer au soleil sans inconvénients, ce qui a été rapporté par DONALDSON et coll. (14), SNITKER et LINTRUP (92) ; aujourd'hui, au cours d'une seconde grossesse, au deuxième mois, notre patiente n'a pas encore observé d'amélioration. Faut-il conclure

que les sécrétions de l'unité foeto-placentaire exercent un rôle favorable dans l'évolution de cette maladie ?

Le tableau clinique de nos deux malades est de même type, pseudo-urticarien. Il faut noter à ce sujet que les termes d'urticaire ou de pseudo-urticaire, si fréquemment répandus dans la littérature, semblent être un abus de langage, car l'éruption qui caractérise les accès de protoporphyririe érythropoïétique, diffère d'une urticaire. La lésion élémentaire est parfois un érythème intense sans oedème. Très souvent, le prurit fait rapidement place à des sensations de brûlures intenses. Enfin, l'évolution se fait d'une seule poussée qui persiste plusieurs jours.

A aucun moment, nous n'avons décelé d'éléments vésiculeux ou bulleux. Les signes associés aux lésions dermatologiques sont rares ; il s'agit tout au plus de petits troubles caractériels réactionnels chez Madame S... et d'une raucité passagère de la voix chez Monsieur D... Nous n'avons pas trouvé d'atteinte hépato-biliaire.

Les séquelles cutanées sont discrètes bien que les accès soient parfois violents ; mais nous avons observé chez nos deux patients les altérations unguéales si fréquemment décrites : stries longitudinales, absence de lunule , aspect terne , de plus, nous avons observé des anomalies dentaires (transparence anormale avec stries verticales blanches opaques) qui n'ont jusqu'alors jamais été signalées à notre connaissance.

A propos des examens de laboratoire pratiqués chez nos malades, nous remarquons que le nombre d'érythrocytes fluorescents (1 sur 5 et 1 sur 7) est voisin de ce que LANGHOF et coll. (59) et WUEPPER et EPSTEIN (106) ont constaté. Par contre, les teneurs en protoporphyrine érythrocytaire sont très élevées (4.500 mcg pour 100 ml chez M. D...); en effet,

parmi les cas publiés dans la littérature, 4,9 % seulement des résultats de dosages dépassent 3.000 mcg pour 100 ml. Par ailleurs, nous avons observé, comme le rapportent LANGHOF et coll. (59), une anémie discrète, une thrombopénie chez Madame S...

CONCLUSION

La protoporphyririe érythropoïétique d'individualisation récente, est une affection relativement bénigne. Elle apparaît précocément, dans l'enfance, et se manifeste par une intolérance cutanée à la lumière solaire qui, après un temps de latence se traduit le plus souvent par l'apparition au niveau des régions découvertes, d'un érythème oedémateux de teinte violine, évoluant durant 6 à 7 jours.

Le diagnostic orienté par le test de fluorescence des érythrocytes en lumière ultraviolette (environ 20 % des hématies) se trouve confirmé par les résultats de dosage des porphyrines qui révèlent dans le sang et les selles, une augmentation importante de la teneur en protoporphyrine et un degré moindre en coproporphyrine tandis que dans l'urine, les concentrations en porphyrines et en précurseurs sont normales. C'est ce dernier fait qui différencie cette affection des porphyries précédemment connues.

L'examen histologique des lésions cutanées pose le problème du diagnostic différentiel, avec la lipoprotéïnose dont les anomalies ont une nature histochimique analogue, mais une topographie différente.

Si le caractère familial et héréditaire de l'affection est unanimement admis, son mode de transmission génétique est encore l'objet de controverses ; de même, le niveau et la nature probablement enzymatique du trouble métabolique originel, restent du domaine de l'hypothèse.

Une amélioration passagère de l'affection a été constatée lors de tentatives thérapeutiques par l'inosine ou d'adénosine ; de même, au cours de la grossesse, à partir du cinquième mois (ce qui est le cas de notre malade). Ces quelques faits épars offrent-ils une voie de recherche concernant le rôle de métabolites participant à la synthèse des purines d'une part et des produits de sécrétion de l'unité foeto-placentaire d'autre part, dans la régulation de la synthèse de la protoporphyrine ?

Cette affection est peut-être moins rare qu'il n'apparaît dans la littérature. Actuellement, elle commence à être mieux connue et il est vraisemblable que les cas se multiplieront au cours des prochaines années. En effet, il faut suspecter cette maladie devant tout tableau d'intolérance à la lumière et rechercher systématiquement la fluorescence des érythrocytes.

VU

STRASBOURG, le 7 octobre 1969

LE PRESIDENT DE THESE

Signé : A.BASSET.

VU ET APPROUVE

STRASBOURG, le 8 octobre 1969

LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE

Signé : Fr. ISCH.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) ALBAHARY C., RENAULT J., GUILLAUME J., REY A. : Protoporphyrine érythropoïétique secondaire.
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1967, 7, 177-184.
- 2) BAER R.L., MILES W.J., RORSMAN H., HARBER L.C. : Erythropoietic protoporphyria. Photosensitivity patterns in man and laboratory animals.
Dermatologica, 1967, 135, 5-10.
- 3) BEARD R.J. : The extraction of porphyrine from red cells : a modification of Rimington's method.
Clin. Chim. Acta, 1967, 18, 151-153.
- 4) BERGOEND H., MALEVILLE J., ARAUJO A., BASSET A. : A propos de deux cas de protoporphyrie érythropoïétique.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1968, 75, 841-844.
- 5) BERKE M., REDEKER A.G. : Erythropoietic protoporphyria with eczema solare. Report of 3 cases.
Arch. Derm., 1963, 87, 507-511.
- 6) BIELICKY T., MALINA L., JANOUŠEK V., JANELE J. : Erythropoietická protoporfyrie.
Cesk. Derm., 1967, 42, 145-151.
- 7) CANET J., COMBRISSE A., MEDIONI L., GAJDOS-TOROCK M., GAJDOS : Protoporphyrine érythropoïétique. Nouvelle maladie métabolique.
Arch. Franç. Péd., 1964, 21, 1179-88.
- 8) CONNELLY J.F., CREUTZFELDT W. : Erythropoietic protoporphyria.
Lancet, 1965, 2, 245.
- 9) CRIPPS D.J., CALNAN C.D., SENTER G.W., PEGUM J.S. : Four cases of erythropoietic protoporphyria presenting as light-sensitive lipid proteinosis.
Proc. Roy. Soc. Med., 1964, 57, 1095-1096.

- 10) CRIPPS D.J., SCHEUER P. : Hepatobiliary changes in erythropoietic protoporphyria.
Arch. Path., 1965, 80, 500-508.
- 11) CRIPPS D., HAWGOOD R., MAGNUS J. : Iodine tungsten fluorescence microscopy for porphyrin fluorescence. A study on erythropoietic protoporphyria.
Arch. Derm., 1966, 93, 129-134.
- 12) CRIPPS D.J. : Erythropoietic protoporphyria (antea lipid proteinosis) in sisters. A therapeutic trial with adenosine monophosphate.
Arch. Derm., 1966, 94, 682-686.
- 13) CRIPPS D.J., PETERS H.A. : Fluorescing erythrocytes and porphyrin screening tests on urine, stool and blood.
Arch. Derm., 1967, 96, 712-720.
- 14) DONALDSON E.M., DONALDSON A.D., RIMINGTON C. : Erythropoietic protoporphyria : a family study.
Brit. Med. J., 1967, 1, 659-663.
- 15) ERIKSON L. : The role of protoporphyrin, iron and globin in hemoglobin formation and the possible fate of excess in formed protoporphyrin.
dans : Les maladies du métabolisme des porphyrines, 2^e Congrès Intern. de Biologie de Saclay. Presses Universitaires de France, 1960.
- 16) FINDLAY G., SCOTT F., CRIPPS D. : Porphyria and lipid proteinosis.
Brit. J. Derm., 1966, 78, 69-80.
- 17) FITZPATRICK T.B. : Erythropoietic protoporphyria.
Arch. Derm., 1965, 92, 477-478.
- 18) FITZPATRICK T., KENNETH A., PATHAK M. : Erythropoietic protoporphyria.
Arch. Derm., 1966, 93, 765.
- 19) FLEISCHER A.S., HARBER L.C., COOK J.S., BAER R.L. : Mechanism of in vitro photohemolysis in erythropoietic protoporphyria.
J. Invest. Derm., 1966, 46, 505-509.
- 20) FUSARO R. : Erythropoietic protoporphyria.
Arch. Derm., 1966, 93, 382.
- 21) GAJDOS A. : Données récentes concernant la biosynthèse des porphyrines et les porphyries.
La Presse Méd., 1963, 71, 1229-1232.

- 10) CRIPPS D.J., SCHEUER P. : Hepatobiliary changes in erythropoietic protoporphyria.
Arch. Path., 1965, 80, 500-508.
- 11) CRIPPS D., HAWGOOD R., MAGNUS J. : Iodine tungsten fluorescence microscopy for porphyrin fluorescence. A study on erythropoietic protoporphyria.
Arch. Derm., 1966, 93, 129-134.
- 12) CRIPPS D.J. : Erythropoietic protoporphyria (antea lipid proteinosis) in sisters. A therapeutic trial with adenosine monophosphate.
Arch. Derm., 1966, 94, 682-686.
- 13) CRIPPS D.J., PETERS H.A. : Fluorescing erythrocytes and porphyrin screening tests on urine, stool and blood.
Arch. Derm., 1967, 96, 712-720.
- 14) DONALDSON E.M., DONALDSON A.D., RIMINGTON C. : Erythropoietic protoporphyria : a family study.
Brit. Med. J., 1967, 1, 659-663.
- 15) ERIKSON L. : The role of protoporphyrin, iron and globin in hemoglobin formation and the possible fate of excess in formed protoporphyrin.
dans : Les maladies du métabolisme des porphyrines, 2^o Congrès Intern. de Biologie de Saclay. Presses Universitaires de France, 1960.
- 16) FINDLAY G., SCOTT F., CRIPPS D. : Porphyria and lipid proteinosis.
Brit. J. Derm., 1966, 78, 69-80.
- 17) FITZPATRICK T.B. : Erythropoietic protoporphyria.
Arch. Derm., 1965, 92, 477-478.
- 18) FITZPATRICK T., KENNETH A., PATHAK M. : Erythropoietic protoporphyria.
Arch. Derm., 1966, 93, 765.
- 19) FLEISCHER A.S., HARBER L.C., COOK J.S., BAER R.L. : Mechanism of in vitro photohemolysis in erythropoietic protoporphyria.
J. Invest. Derm., 1966, 46, 505-509.
- 20) FUSARO R. : Erythropoietic protoporphyria.
Arch. Derm., 1966, 93, 382.
- 21) GAJDOS A. : Données récentes concernant la biosynthèse des porphyrines et les porphyries.
La Presse Méd., 1963, 71, 1229-1232.

- 22) GAJDOS A., CANET J., COMBRISSE A., GAJDOS-TOROK M. : Une nouvelle affection métabolique à l'expression érythrocytaire : la protoporphyririe érythropoïétique.
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1964, 4, 575-583.
- 23) GAJDOS M., GAJDOS-TOROK M., MANTZ I.M., SCHIRARDIN H. : Protoporphyririe érythropoïétique. Traitement par l'inosine.
Presse Méd., 1965, 73, 119-122.
- 24) GAJDOS A. : Mécanismes régulateurs de la biosynthèse normale et pathologique des porphyrines et de l'hème (I.).
La Presse Méd., 1967, 75, 2103-2108.
- 25) GAJDOS A. : Mécanismes régulateurs de la biosynthèse normale et pathologique des porphyrines et de l'hème (II.).
La Presse Méd., 1967, 75, 2171-2174.
- 26) GASSER-WOLF E. : Ist die protoporphyrinämische Lichtdermatose eine klinische und genetische Einheit ?
Helv. Paediat. Acta, 1965, 20, 598-617.
- 27) GASSER E., SCHNYDER U.W., SCHWARZ M., ZIEGLER G. : Ist die protoporphyrinämische Lichtdermatose eine klinische und genetische Einheit ?
Dermatologica, 1966, 133, 50-52.
- 28) GEOFFREY D. : The porphyrias.
Br. Med. Bull., 1969, 25, 48-51.
- 29) GORDON W. : The detection of photosensitivity in porphyria using filtered sunlight.
S. Afr. J. Lab. Clin. Med., 1963, 9, 245-247.
- 30) GRANICK S. : Protoporphyrin 9 as a precursor of chlorophyll.
J. Biol. Chem., 1948, 172, 717-727.
- 31) GRANICK S., URATA G. : Increase in activity of delta-amino-levulinie acid synthetase in liver mitochondria induced by feeding of 3,5-dicarbethoxy-1,4-dihydro-collidine.
Journ. Biol. Chem., 1963, 238, 821-827.
- 32) GRAY C.H., KULCZYCA R., NICHOLSON D.C., MAGNUS I.A., RIMINGTON C. : Isotope studies on a case of erythropoietic protoporphyririe.
Clin. Sci., 1964, 26, 7-15.
- 33) GRIEG A., ASKEYOLD R., SVEINSSON S.L. : Investigations on the conversion of porphobilinogen to porphyrin.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1950, 2, 1-8.

- 34) GRINSTEIN M., WATSON C.J. : Studies of protoporphyrin.
J. Biol. Chem., 1943, 147, 667-684.
- 35) GRINSTEIN M., WINTROBE M. : Spectrophotometric micromethod for the quantitative determination of the free erythrocyte protoporphyrin.
J. Biol. Chem., 1948, 172, 459-467.
- 36) GUNTHER W.W. : The porphyrias and erythropoietic protoporphyria : an unusual case.
Aust. J. Derm. 1967, 9, 23-30.
- 37) HAEGER B. : Urinary d-aminolaevulinic acid and porphobilinogen in different types of porphyria.
Lancet, 1958, 2, 606-608.
- 38) HAEGER-ARONSEN B. : Erythropoietic protoporphyria.
Lancet, 1962, 1, 1073.
- 39) HAEGER-ARONSEN B. : Erythropoietic protoporphyria. A new type of inborn error of metabolism.
Am. J. Med., 1963, 35, 450-454.
- 40) HAEGER-ARONSEN B., KROOK G. : Erythropoietic protoporphyria. A study of known cases in Sweden.
Acta Med. Scand., 1966, suppl. 445, 48-55.
- 41) HARBER L.C., FLEISCHER A., BAER R.L. : Photo-hemolysis associated with protoporphyrinemia.
J. Investig. Derm., 1964, 42, 483-484.
- 42) HARBER L., FLEISCHER A., BAER R. : Erythropoietic protoporphyria and photohemolysis.
J.A.M.A., 1964, 189, 191-194.
- 43) HARBER L.C. : Photosensitivity associated with disorders of porphyrin metabolism.
Med. Clin. N. Amer., 1965, 49, 581-592.
- 44) HARRIS H. : Erythropoietic protoporphyria.
Arch. Derm., 1965, 91, 85-87.
- 45) HEILMEYER (Von L.) : Über die erythropoietischen Porphyrien.
Wien. Med. Wschr., 1966, 116, 12-17.
- 46) HIJMAN VAN DEN BERG (A.A.), GROTEPASS (W.) : Porphyrinämie ohne Porphyrinurie.
Klin. Wschr., 1933, 1, 586-589.

- 47) HOLTI G., MAGNUS I., RIMINGTON C. : Erythropoietic protoporphyria in sisters.
Brit. J. Derm., 1963, 75, 225-234.
- 48) HORNSTEIN O., KLINGMULLER G. : Sog. Hyalinosis cutis (Urbach-Wiethe) unter dem Bild einer Lichtdermatose (Hydroa vacciniiformia-ähnlich).
Derm. Wschr., 1961, 144, 1007-1008.
- 49) IBRAHIM G.W., WATSON C.J. : Enterohepatic circulation and conversion of protoporphyrin to bile pigment in man.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1968, 127, 890-895.
- 50) KALKOFF K.W., BUCK A. : In vitro-Hämolyse im sichtbaren Licht bei Porphyrinen und Lichtdermatosen ohne Porphyrinstoffwechselstörung.
Hautarzt, 1967, 1, 17-22.
- 51) KAPLOWITZ N., JAVITT N., HARBER L.C. : Isolation of erythrocytes with normal protoporphyrin levels in erythropoietic protoporphyria.
New Eng. J. Med., 1968, 278, n° 20, 1077-1081.
- 52) KIK A. : Protoporphyria erythropoietica.
Przeegl. Derm., 1968, 55, 187-193.
- 53) KLINGMULLER G., HORNSTEIN O. : Protoporphyrinämische Lichtdermatose mit eigentümlicher Hyalinosis cutis.
Hautarzt, 1965, 16, n° 3, 115-122.
- 54) KOSENOW W., TREIBS A. : Lichtüberempfindlichkeit und Porphyrinämie.
Z. Kinderheilk., 1953, 73, 82-92.
- 55) KOSENOW W. : Erythrocyten - Primärfluoreszenz bei Porphyrin-Dermatosen.
Med. Klin., 1954, 28, 1099-1103.
- 56) LABADIE P. : Porphyrines, porphyrinuries et "porphyries".
Rev. Prat., 1965, 15, 69-83.
- 57) LABBE R.F. : Metabolic anomalies in porphyria.
Lancet, 1967, 1, 1361-1364.
- 58) LANGHOF H., MULLER H., RIETSCHER L. : Untersuchungen zur familiären protoporphyrinämischen Lichturicaria.
Arch. Klin. Exp. Derm., 1961, 212, 506-518.
- 59) LANGHOF (H. Von), HEILMEYER L., CLOTTEN R., RIETSCHER L. : Die erythropoetische Protoporphyrie. Protoporphyrinämische Lichtdermatose.
Deutsch. Med. Wschr., 1964, 89, 1289-1293.

- 60) LEEMING A.L., KRAMER S. : Four cases of erythropoietic protoporphyria.
S. Afr. J. Med., 1968, 42, 586-589.
- 61) LELY M.A. (VAN DER) : Erythropoietische protoporfyrie.
Nederl. T. Geneesk., 1966, 110, 1498-1503.
- 62) LELY M.A. (VAN DER) : Erythropoietic protoporphyria.
Dermatologica, 1966, 133, 434-445.
- 63) LINDEMAYR W., SCHNETZ E. : Protoporphyrinämische Lichtdermatose.
Z. Haut. Geschl. Kr., 1966, 41, 106-113.
- 64) LÜDIN H. (Von) : Kongenitale Porphyrinkrankheiten.
Schweiz. Med. Wschr., 1965, 95, 847-851.
- 65) LYNCH P., MIEDLER A., MICH A. : Erythropoietic protoporphyria.
Report of a family and a clinical review.
Arch. Derm., 1965, 92, 351-356.
- 66) MAGNUS I.A., JARRETT A., PRANKED T.A.J., RIMINGTON C. : Erythropoietic protoporphyria. A new porphyria syndrome with solar urticaria due to protoporphyrinaemia.
Lancet, 1961, 2, 448-451.
- 67) MAGNUS I.A. : Action spectrum and other studies on patients with porphyria.
S. Afr. J. Lab. Clin. Med., 1963, 9, 238-241.
- 68) MAGNUS A. : Photobiologische Wirkungen bei protoporphyrinämischen Lichtdermatosen.
Arch. Klin. Exp. Derm., 1964, 219, 724-725.
- 69) MALINA L., BIELIČKY T. : Erythropoietická protoporfyrie. Nová vrozená metabolická choroba.
Cesk. Pediat., 1967, 22, 243-248.
- 70) MATTEIS F. (De), RIMINGTON C. : Disturbance of porphyrin metabolism caused by griseofulvin in mice.
Brit. J. Derm., 1963, 75, 91-103.
- 71) PATHAK M.A., BURNETT J.W. : The porphyrin content of skin.
J. Invest. Derm., 1964, 43, 119-120.
- 72) PEACHEY R.D.G., RYAN E.A., for WALLACE H.J. : Erythropoietic protoporphyria.
Proc. Roy. Soc. Med., 1967, 60, 497-499.

- 73) PERROT H., MALLEIN R., THIVOLET J. : Les protoporphyries érythro-poïétiques.
Pédiatrie, 1966, 21, 867-870.
- 74) PERROT H. : La porphyrie cutanée dite tardive.
SIMEP Editions, Lyon 1968, 1-28.
- 75) PETERKA E.S., FUSARO R.M., RUNGE W.J., JAFFE M.O., WATSON C.J. : Erythropoietic protoporphyria clinical and laboratory features in seven new cases.
J.A.M.A., 1965, 193, 1036-1042.
- 76) PETERKA E., FUSARO R., GOLTZ R. : Erythropoietic protoporphyria histological and histochemical studies of cutaneous lesions.
Arch. Derm., 1965, 92, 357-361.
- 77) PETERKA E.S., RUNGE W.J., FUSARO R.M. : Erythropoietic protoporphyria. Photohemolysis.
Arch. Derm., 1966, 94, 282-285.
- 78) POLANO M.K. : Urticaria solaris.
Ned. T. Geneesk., 1948, 92, 3362-3364.
- 79) PORTER F.S., LOWE B. : Erythropoietic protoporphyria.
Am. J. Dis. Child., 1962, 104, 537.
- 80) PORTER F.S., LOWE B.A. : Congenital erythropoietic protoporphyria. Case reports, clinical studies and porphyrin analysis in two brothers.
Blood, 1963, 22, 521-531.
- 81) PORTER F.S. : Congenital erythropoietic protoporphyria. An experimental study.
Blood, 1963, 22, 532-544.
- 82) PRENTICE R.T.W., GOLDBERG A. : Erythropoietic protoporphyria in two sisters.
Brit. J. Derm., 1967, 79, 682-689.
- 83) REDECKER A., BERKE M., LEVAN N. : Erythropoietic protoporphyria with eczema solare.
Arch. Derm., 1962, 86, 569-574.
- 84) REDECKER A.G., BRONOW R.S., STERLING R.E. : Erythropoietic protoporphyria.
S. Afr. J. Lab. Clin. Med., 1963, 9, 235-237.

- 85) REDECKER A., BRYAN R. : Erythropoietic protoporphyria.
Lancet, 1964, 1, 1449-1450.
- 86) REDECKER A., BRONOW R. : Erythropoietic protoporphyria presenting as hydroa estivale.
Arch. Derm., 1964, 89, 104-109.
- 87) REDECKER A.G., STERLING R.E. : The "Glucose effect" in erythropoietic protoporphyria.
Arch. Intern. Med., 1968, 121, 446-448.
- 88) RIMINGTON C., CRIPPS D.J. : Biochemical and fluorescence-microscopy screening-tests for erythropoietic protoporphyria.
Lancet, 1965, 1, 624-626.
- 89) RYAN E.A. : Histochemistry of the skin in erythropoietic protoporphyria.
Brit. J. Derm., 1966, 78, 501-518.
- 90) RYAN A., MADILL G.T. : Electron microscopy of the skin in erythropoietic protoporphyria.
Brit. J. Derm., 1968, 80, 561-570.
- 91) SHEMIN D., WITTENBERG J. : The mechanism of porphyrin formation. The role of the tricarboxylic acid cycle.
Journ. Biol. Chem., 1951, 192, 315-333.
- 92) SNITKER G., LINTRUP J. : Erythropoietisk Protoporphyri. 2 familier med 12 manifeste tilfaelde.
Ugeskr. Laeg., 1967, 129, 1587-1594.
- 93) STREIFF F., PETERS A., MICHON C., VERT P. : A propos d'un cas de protoporphyrie érythropoïétique.
Arch. Franç. Ped., 1966, 23, 976-977.
- 94) SUURMOND D. : Erythropoietic protoporphyria.
Dermatologica, 1965, 131, 276-286.
- 95) SUURMOND D. : Lichterdermatosen met littekenvorming bij kinderen. Erythropoietische protoporphyrie en hydroa vacciniforme.
Nederl. T. Geneesk., 1966, 110, 1485-1488.
- 96) SWEENEY G.D., DOWDLE E.B., SAUDERS S.J., EALES L. : Erythropoietic protoporphyria. A brief report of the first south-african case.
S. Afr. Lab. J. Clin. Med., 1963, 9, 247-249.

- 97) THIVOLET J., FREYCON J., PERROT H., GUIBAUD P., BEYVIN A.J. : Proto-porphyririe érythropoïétique. Deux cas cliniques. Etude familiale.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1968, 75, 829-841.
- 98) THIVOLET J., PERROT H., MOENE Y. : La forme cutané-encéphalique de la porphyrie cutanée tardive.
Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 1968, 75, 349-352.
- 99) TRONNIER H. : Über einem weiteren Fall einer erythropoietischen protoporphyrinämischen Lichtdermatose.
Z. Haut. Geschl. Kr., 1965, 39, 164-174.
- 100) TRONNIER H. : Über die Abgrenzung der erythropoetischen protoporphyrin-ämischen Lichtdermatose.
Derm. Wschr., 1966, 152, 1043-1044.
- 101) WALDENSTROM J. : Studien über Porphyrie.
Acta Med. Scand., 1937, Suppl. n° 82, 6-29.
- 102) WISKEMANN A. : Erythropoietische Protoporphyririe.
Derm. Wschr., 1965, 151, 1416.
- 103) WISKEMANN A., WEHRMANN R. : Protoporphyrinämische Lichtdermatosen. Klinik, Biochemie, Hämatologie, Lichtprovokation und Erbgang bei elf Patienten aus fünf Familien.
Arch. Klin. Exp. Derm., 1965, 223, 347-359.
- 104) WRANNE L. : Free erythrocyte copro- and protoporphyrin. A new metological and clinical study.
Acta Paediat., 1960, 49 suppl., 124.
- 105) WUEPPER K.D., EPSTEIN J. : Genetic anomalies of erythropoietic protoporphyriria. The erythrocyte fluorescence method.
13° Congrès International de Dermatologie, Munich, 1967, 1, 566.
Z. Haut. Geschl., 1967, suppl. 152.
- 106) WUEPPER K.D., EPSTEIN J.H. : Erythrocyte fluorescence in relatives of patients with erythropoietic protoporphyriria.
J.A.M.A., 1967, 200, 70-72.
- 107) ZIEGLER G. (Von) : Protoporphyrinämische Lichtdermatose. Quantitative Untersuchung des Porphyrinstoffwechsels.
Dermatologica, 1966, 133, 53-57.
- 108) Erythropoietic protoporphyriria.
Nutr. Rev., 1964, 22, 76-78.

